SLAAP- EN KALMERINGSMIDDELEN

DOSSIER | SLAAP- EN KALMERINGSMIDDELEN

Colofon

Auteur
Ninke Reusens, wetenschappelijk medewerker bij Farmaka

Lay-out cover, print en afwerking
www.epo.be

Foto's en afbeeldingen
Shutterstock

Verantwoordelijke uitgever
P. Van Deun, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
wettelijk depotnummer: D/2017/6030/10

VAD, Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs
Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel
T 02 423 03 33 | F 02 423 03 34 | vad@vad.be | www.vad.be

Inhoudsopgave

1 Inleiding

Slaap- en kalmeringsmiddelen zijn middelen die een dempende werking uitoefenen op het centrale zenuwstelsel. Deze middelen worden gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen, slaapstoornissen en angststoornissen.

De aanpak van deze problemen is in hoofdzaak niet-medicamenteus. Bij slaapproblemen is het vaak voldoende om slaapeducatie aan te bieden. Bij slaapstoornissen is cognitieve gedragstherapie de eerstekeuzebehandeling. Slaapmiddelen (middellangwerkende benzodiazepines) zijn enkel geïndiceerd bij acute situaties en voor kortdurend gebruik (maximaal 1 week). Dit omwille van het risico op tolerantie en afhankelijkheid. Ook bij angststoornissen is de aanbevolen behandeling niet-medicamenteus: educatie en zelfhulp op basis van cognitieve gedragstherapeutische technieken. Als dit ontoereikend is, kan er gekozen worden voor cognitieve gedragstherapie of het opstarten van een antidepressivum.

De benzodiazepines, gecommercialiseerd sinds 1963, zijn de meest gebruikte slaap- en kalmeringsmiddelen. De Z-drugs zijn slaapmiddelen die chemisch verschillen van de benzodiazepines, maar hun werkingsmechanisme is analoog. Ze zijn niet werkzamer dan de benzodiazepines, hebben dezelfde ongewenste effecten en kunnen aanleiding geven tot slaapstoornissen. Melatonine is een slaaphormoon dat bij jetlag klachten overdag kan verbeteren. Studies tonen geen klinisch relevante werkzaamheid van melatonine aan bij chronische slapeloosheid of bij verstoorde slaap door ploegarbeid. Er zijn diverse preparaten op basis van planten die gepromoot worden als slaap- en kalmeringsmiddel. Valeriaan is het meest onderzocht en zou mogelijk een bescheiden effect hebben, maar bevindingen uit onderzoek zijn niet eenduidig. Over de andere middelen op basis van planten (crataegus monogyna, oxycantha rhodiola rosea, passiflora incarnata en ballota foetida) die traditioneel als slaap- en kalmeringsmiddel gebruikt worden, zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid en veiligheid. Sederende antidepressiva (trazodon, doxepine, amitriptyline en mirtazapine), sederende antipsychotica (quetiapine, sulpiride) en sederende antihistaminica worden bij slaapstoornissen gebruikt ondanks gebrek aan bewijs betreffende hun werkzaamheid voor deze indicatie. Hun gebruik is vaak off-label[1]. Antidepressiva (SSRI's en tricyclische antidepressiva) hebben een aangetoonde werkzaamheid voor angst bij angststoornissen. In richtlijnen raadt men aan om ze te starten na falen van begeleide zelfhulp en cognitieve gedragstherapie. Ze werken pas na enkele weken, moeten langdurig ingenomen worden en geleidelijk afgebouwd worden. De werking van deze middelen wordt in gepubliceerd onderzoek overdreven positief voorgesteld.

[1] Bij off-labelgebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

2 Werkingsmechanisme van slaap- en kalmeringsmiddelen

2.1 Benzodiazepines

Alle benzodiazepines oefenen hun werking uit door het effect van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) te verhogen. GABA is een neurotransmitter (signaalstof in de hersenen) met een inhiberende, dempende boodschap: de hersenactiviteit vermindert. Aangezien ongeveer 40% van de hersencellen reageren op GABA betekent dit een veralgemeende kalmerende werking op de hersenen. Benzodiazepines binden op benzodiazepine-receptoren of ω-receptoren, gesitueerd op de GABA-receptor. Hierdoor versterkt de werking van GABA, waardoor de cel meer resistent wordt tegen prikkeling. Er zijn 3 subtypes van benzodiazepinereceptoren of ω-receptoren gekend (twee centrale (ω_1- en ω_2-)subtypen en één perifeer subtype). Het is nog onduidelijk of de verschillende benzodiazepine-receptorsubtypen overeenstemmen met verschillende effecten. Alle benzodiazepines hebben kalmerende, slaapverwekkende en angstremmende eigenschappen. Bovendien hebben ze ook anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen (Zorginstituut Nederland, 2016).

2.2 Z-drugs

Zolpidem bindt selectief op één van de benzodiazepinereceptoren: de ω_1-receptor. Hoewel de klinische betekenis van deze meer selectieve werking onbekend is, vertoonde zolpidem in experimentele onderzoeken met een dosering waarin het een hypnotische werking heeft weinig tot geen angstwerende, anticonvulsieve of spierontspannende werking (Zorginstituut Nederland, 2016).

Zopiclon bindt op de centrale ω-receptoren. Het hypnotisch effect en de ongewenste effecten zijn vergelijkbaar met die van de kortwerkende benzodiazepinen (Zorginstituut Nederland, 2016).

2.3 Melatonine

Melatonine is een van nature voorkomend hormoon, dat normaal aangemaakt wordt in de hersenen door de pijnappelklier. Het speelt een rol bij het regelen van de slaap-waakcyclus van het lichaam doordat het de melatoninereceptor in de hersenen activeert. Normaal stijgt de hoeveelheid melatonine in het bloed laat in de avond, dit leidt tot slaperigheid en verlaging van de lichaamstemperatuur (Zorginstituut Nederland, 2016).

2.4 Middelen op basis van planten

Valeriaan: het werkingsmechanisme is niet duidelijk. Verschillende werkingsmechanismen die mogelijk bijdragen aan het klinisch effect omvatten interacties met het GABA-systeem, agonisme met betrekking tot de adenosine-A1-receptor en binding aan de 5-HT_{1A}-receptor. Deze receptoren spelen een belangrijke rol in het onderdrukken van signalen van zenuwcellen (Zorginstituut Nederland, 2016).

Andere middelen op basis van planten zijn Passiflora incarnata, Crataegus monogyna, Ballota foetida. Van deze middelen op basis van planten is het werkingsmechanisme niet duidelijk aangetoond.

2.5 Sederende antidepressiva

Antidepressiva met sederende eigenschappen zijn trazodon, doxepine, amitriptyline en mirtazapine. (BCFI, 2015; Zorginstituut Nederland, 2016)

Het exacte werkingsmechanisme van de antidepressiva is onbekend. Alle groepen antidepressiva zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid neurotransmitters of signaalstof (noradrenaline, serotonine en in geringere mate dopamine) in de synapsspleet (ruimte tussen twee zenuwcellen). Het sederende effect van de sederende antidepressiva berust op een antihistaminerg effect en een antagonisme ter hoogte van de alpha1-adrenerge receptoren. Het antihistaminerge effect zorgt voor een verminderde waakzaamheid, het antagonisme ter hoogte van de adrenerge receptoren zorgt voor een onderdrukking van stress- en angstgevoelens. Dit zijn effecten die

onmiddellijk optreden, terwijl de antidepressieve werking van deze geneesmiddelen pas na enkele weken optreedt. Men veronderstelt dat een afname van receptoren in de synapsspleet verantwoordelijk is voor het antidepressieve effect bij langdurige toediening.

2.6 Sederende antipsychotica

Antipsychotica zijn geneesmiddelen die doeltreffend gebruikt worden om psychosen bij schizofrenie te behandelen. Ze zijn niet aangewezen bij slapeloosheid en angst maar worden wel gepromoot voor deze indicaties.

Het werkingsmechanisme van antipsychotica is niet geheel bekend. Men veronderstelt dat het blokkeren van dopamine-receptoren in bepaalde hersengebieden (mesocortex en limbisch gebied) zorgt voor een vermindering of verdwijning van psychotische symptomen. Sederende antipsychotica werken op het gamma-aminoboterzuur, zijn anti-noradrenerg of beïnvloeden de 5 HT_2-receptor met een antiserotonerg effect. Daardoor brengen ze slaap teweeg, zorgen ze voor gewichtstoename en hebben ze een onderdrukkende invloed op de stemming en de seksuele activiteit (Thompson, Quay, Bjerre, & al, 2016; Zorginstituut Nederland, 2016).

2.7 Sederende antihistaminica

Antihistaminica zijn geneesmiddelen die doeltreffend gebruikt worden bij allergische aandoeningen (hooikoorts, netelroos, allergische reacties op geneesmiddelen, voedsel of ander stoffen). De 'sederende' antihistaminica dringen door in het centrale zenuwstelsel en oefenen een dempende werking uit op het centrale zenuwstelsel. Naast een antihistaminerg effect hebben ze ook antiserotonerge, anticholinerge, anti-emetische en /of sederende effecten. Antihistaminica of H_1-receptorantagonisten zijn stoffen die de H_1-receptor blokkeren. Er bestaan drie types histaminereceptoren: de H_1-, H_2- en de H_3-receptoren. H_1-antagonisten antagoneren de receptoren van de gladde spieren van de bloedvatwand, de bronchi (luchtpijptak), de blaas en de capillairen (haarvaatjes) (Zorginstituut Nederland, 2016).

2.8 Anti-epilepticum pregabaline

Pregabaline is een anti-epilepticum met een nauw spectrum. Het wordt gebruikt bij epilepsie, chronische neuropatische pijn en heeft een beperkte plaats bij de behandeling van veralgemeende angst bij volwassenen. Het is niet bekend hoe het werkingsmechanisme zich verhoudt tot de klinische symptomen bij gegeneraliseerde angststoornis (indicatie waarvoor pregabaline geregistreerd is). Het is een analogon van de neurotransmitter GABA. Het grijpt niet in op GABA-receptoren en wordt niet omgezet in een GABA-agonist. Het vermindert de prikkelbaarheid van centrale zenuwcellen via binding aan de α_2-δ-subeenheid van de spanningsafhankelijke calciumkanalen. Het vermindert ook de afgifte van glutamaat, noradrenaline en substance-P, waardoor het kalmerend werkt. (Anonymous, 2014; Zorginstituut Nederland, 2016).

2.9 Samenvatting

- Slaap- en kalmeringsmiddelen zijn middelen die een dempende werking uitoefenen op het centrale zenuwstelsel.
- De benzodiazepines, Z-drugs en valeriaan versterken de remmende werking van gamma-aminoboterzuur (GABA), de belangrijkste dempende neurotransmitter in de hersenen.
- Melatonine is een hormoon dat een rol speelt bij het regelen van de slaap-waakcyclus van het lichaam. Een stijging van de hoeveelheid melatonine in het bloed (nl. laat in de avond) leidt tot slaperigheid en verlaging van de lichaamstemperatuur.
- Sederende antidepressiva hebben een dempende werking ten gevolge van een antihistaminerg en/of anti-adrenerg effect.
- Sederende antihistaminica dringen door in het centrale zenuwstelsel en blokkeren daar de histaminereceptor. Histamine zorgt voor een verhoogde waakzaamheid. Adrenaline zorgt voor stress- en angstgevoelens.
- Sederende antipsychotica werken op het gamma-aminoboterzuur, zijn anti-noradrenerg of beïnvloeden de 5 HT_2-receptor (met een onderdrukkende invloed op de slaap, de stemming, seksuele activiteit en de eetlust)
- Het anti-epilepticum pregabaline heeft een dempende werking op de centrale zenuwcellen via binding aan de α_2-δ-subeenheid van de spanningsafhankelijke calciumkanalen. Het exacte werkingsmechanisme is niet bekend.

3 Wetenschappelijk onderbouwd effect van de slaap- en kalmeringsmiddelen

3.1 Benzodiazepines

Het effect van benzodiazepines **op slapeloosheid** is zeer beperkt en het effect op het functioneren overdag is weinig onderzocht. Gedurende de eerste weken van gebruik neemt de slaap toe met 30min tot 60min per nacht. Het is niet gekend of dit tot een beter functioneren overdag leidt. Of het effect langer aanhoudt dan enkele weken is evenmin gekend (BCFI, 2015). Er is een vermindering van de slaapkwaliteit: de lichte slaap neemt toe ten koste van de diepe slaap en de droomslaap. Deze veranderingen zijn ook bij langer gebruik nog vast te stellen (Dijk, 2010). Informatie over de veiligheid op lange termijn is schaars (BCFI, 2015). Bij gebruik langer dan 1 week treedt gewenning op en na 2 weken treedt afhankelijkheid op.

Benzodiazepines hebben een snel intredend effect **op angst,** maar ze zijn moeilijk af te bouwen, hebben mogelijks een negatief effect op niet-medicamenteuze interventies en hebben slechts een beperkt effect op lange termijn (BCFI, 2008-2015).

Naargelang de duur van het effect worden de benzodiazepines onderverdeeld in kortwerkend, middellangwerkend en langwerkend (BCFI, 2016a). Men beveelt als slaapmiddel een middellangwerkend middel aan en bij angst kiest men voor een middellang of langwerkend middel (BCFI, 2008-2015; "NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014)

- Kortwerkende benzodiazepines: triazolam en midazolam.
- Middellangwerkende benzodiazepines: alprazolam, bromazepam, brotizolam, clotiazepam, loprazolam, lorazepam, lormetazepam, oxazepam en temazepam.
- Langwerkende benzodiazepines: clobazam, clonazepam, clorazepaat, cloxazolam, diazepam, ethylloflazepaat, flunitrazepam, flurazepam, nitrazepam, nordazepam, prazepam en tetrazepam.

3.2 Z-drugs

De Z-drugs kunnen de inslaapduur van personen met chronische slapeloosheid met 13 tot 31 minuten verkorten tegenover placebo. De totale slaapduur verlengt met ongeveer 30 minuten. Het is niet gekend of deze middelen het functioneren overdag gunstig beïnvloeden. Informatie over de veiligheid op lange termijn is schaars (BCFI, 2015). Het zijn kortwerkende producten (maximale werkingsduur van 5-6 uur) (SKP, 2015g).

3.3 Melatonine

Kortwerkend melatonine (niet beschikbaar in België) kan de symptomen van jetlag zoals vermoeidheid en prikkelbaarheid verbeteren, maar geeft geen verbeterde slaap.
Bij slaapstoornissen gerelateerd aan ploegenarbeid heeft melatonine een beperkt effect op de slaapduur, maar niet op de inslaaptijd, waardoor het als niet effectief wordt beschouwd.
Bij ouderen (55+) kan melatonine met verlengde afgifte bij chronische slaapproblemen enig effect hebben op de inslaaptijd, maar heeft het geen effect op de slaapduur (BCFI, 2015).

3.4 Valeriaan

Valeriaan zou mogelijks een bescheiden hypnotisch effect hebben, vergelijkbaar met een laaggedoseerd benzodiazepine (BCFI, 2015).

3.5 Antidepressiva

Sederende antidepressiva (trazodon, doxepine, amitriptyline en mirtazapine) worden frequent (off-label[2]) gebruikt bij slaapstoornissen, ondanks gebrek aan bewijs betreffende de werkzaamheid (BCFI, 2015).

Antidepressiva (SSRI's en tricyclische antidepressiva) hebben een effect op de angst bij een paniekstoornis, gegeneraliseerde angststoornis, obsessieve-compulsieve stoornis en posttraumatische stresstoornis. Voor sociale fobie is alleen van de SSRI's het effect onderzocht. Bij het starten treedt de verbetering pas na enkele weken op. De minimale behandelduur is zes tot twaalf maanden na remissie. Nadien moet de dosis geleidelijk afgebouwd worden omwille van een risico op onthoudingsverschijnselen. Er is gebleken dat de werking van deze middelen in gepubliceerd onderzoek overdreven positief wordt voorgesteld (BCFI, 2008-2015; Hassink-Franke, Terluin, van Heest, et al., 2012).

3.6 Sederende antipsychotica

Quetiapine: Volgens het beperkt beschikbaar onderzoek is quetiapine niet werkzaam bij primaire slapeloosheid. Het gebruik ervan bij slapeloosheid en angststoornissen is off-label[3]**Fout! Bladwijzer iet gedefinieerd.** (Thompson et al., 2016).

Sulpiride (Dogmatil®): Dit antipsychoticum heeft als indicatie "kortdurende symptomatische behandeling van angst bij volwassenen in geval van falen van de gebruikelijke therapie." (SKP, 2016d). Er wordt geen onderzoek teruggevonden voor het middel in deze indicatie (search in pubmed).

3.7 Sederende antihistaminica

Er is slechts beperkt bewijs voor de werkzaamheid van antihistaminica bij kortdurend gebruik (BCFI, 2008-2015).

Difenhydramine heeft als indicatie slapeloosheid in de Belgische bijsluiter.

Hydroxyzine is geregistreerd voor de behandeling van angst bij volwassenen. Het is werkzamer gebleken dan placebo, maar wegens beperkingen in de beschikbare studies is er geen conclusie mogelijk (BCFI, 2008-2015).

3.8 Anti-epilepticum pregabaline

Pregabaline heeft als indicatie veralgemeende angststoornis in de Belgische bijsluiter. Het middel is werkzaam gebleken, maar de klinische relevantie van het effect kan in vraag worden gesteld. Vermoedelijk is er een overschatting van het behandeleffect (Anonymous, 2014; BCFI, 2008-2015).

3.9 Combinaties

Deanxit® is een vaste associatie van een antidepressivum (melitracen) en een antipsychoticum (flupentixol). Gebruik als sederend middel is af te raden (BCFI, 2016a). Deanxit® heeft als indicatie volgens de bijsluiter "behandeling van lichte tot matige depressieve episode, met of zonder psychosomatische ziekte" (SKP, 2016b). Er is geen evidentie over de werkzaamheid van Deanxit® bij depressie en het antidepressivum in deze associatie is ondergedoseerd. Er zijn geen studies over het nut van Deanxit® bij angststoornissen of slapeloosheid.

---

[2] Bij off-labelgebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

[3] Bij off-labelgebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

3.10 Samenvatting

- Wat betreft werkzaamheid bij slaapstoornissen is er een gebrek aan gegevens betreffende een effect van de medicatie op het functioneren overdag, met uitzondering van kortwerkende melatonine bij jet-lag.
- Sommige antidepressiva hebben een bewezen werkzaamheid bij verschillende angststoornissen. Ze moeten langdurig ingenomen worden en nadien moet de dosis geleidelijk afgebouwd worden omwille van een risico op onthoudingsverschijnselen. Er is gebleken dat de werking van deze middelen in gepubliceerd onderzoek overdreven positief wordt voorgesteld.

4 Verantwoord gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen

Slaap- en kalmeringsmiddelen worden gebruikt bij slaapproblemen, angststoornissen, ontwenning van alcohol, cocaïne en GHB, een langdurige aanval van epilepsie, ernstige agitatie.

4.1 Slaapproblemen

4.1.1 Begrippen

Slaapproblemen: men spreekt van een slaapprobleem wanneer personen problemen ondervinden om in te slapen, te frequent ontwaken gedurende de nacht, moeite hebben om dan weer in slaap te vallen, te vroeg ontwaken, onrustig dromen en/of niet uitgerust ontwaken ("NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014).

Slapeloosheid (insomnie): men spreekt van slapeloosheid als iemand minstens drie keer per week en sinds minstens 3 maanden slecht slaapt, en als dit samengaat met een klinisch significante lijdensdruk of een verstoord functioneren overdag ("NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014). Slecht slapen wordt gedefinieerd als een subjectief probleem met inslapen, met doorslapen of met te vroeg wakker worden, of een probleem van een onvoldoende herstellende slaap, ondanks gunstige omstandigheden om te slapen. Slapeloosheid is volgens deze definitie steeds een 24-uursprobleem. Er ontstaat een verstoord functioneren overdag omwille van vermoeidheid, slaperigheid, prikkelbaarheid, verminderde concentratie, geheugen en prestatie gedurende de dag (BCFI, 2015; Winkelman, 2015). Slapeloosheid kan veroorzaakt worden door onderliggende problemen: psychische problemen, lichamelijke problemen, middelengebruik (zowel drugs, alcohol als medicatie) en specifieke slaapaandoeningen (narcolepsie of onbedwingbare slaapaanvallen, slaapapnoesyndroom (perioden van ademstilstand of ernstig verzwakte ademhaling tijdens de slaap), en het rustelozebenensyndroom) (BCFI, 2015).

4.1.2 Epidemiologie

Volgens de gezondheidsenquête van 2013 heeft 30% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder slaapproblemen: 33% van de vrouwen, 26% van de mannen. Slaapproblemen komen frequenter voor bij een lagere socio-economische status. De hoogste prevalentie van slaapproblemen wordt waargenomen bij vrouwen van 75 jaar en ouder (41%). De enquête gaat uit van een slaapprobleem wanneer personen positief antwoorden op vragen met betrekking tot problemen bij het inslapen, vroegtijdig wakker worden en kwaliteit van de slaap (Gisle & Demarest, 2013).

4.1.3 Behandeling

4.1.3.1 Niet-medicamenteus

De behandeling van slapeloosheid bestaat in hoofdzaak uit een niet-medicamenteuze aanpak. Bij slapeloosheid biedt men altijd slaapeducatie aan. De bedoeling is het corrigeren van eventuele foutieve opvattingen over slapen en slapeloosheid, en het vergroten van inzicht in activiteiten die slaapbevorderend of slaapbelemmerend zijn ("NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014). Bij slaapproblemen is dit vaak voldoende. Indien mogelijk wordt de oorzaak van de slapeloosheid aangepakt. Bij langdurige slapeloosheid is de oorspronkelijke oorzaak vaak niet meer aanwezig, maar is de slaap verstoord door negatieve conditionering en verkeerd slaapgedrag. Hierbij is een gedragsmatige aanpak de eerstekeuzebehandeling. Cognitieve gedragstherapie bestaande uit stimuluscontrole, slaaprestrictie, ontspanningsoefeningen en cognitieve therapie is de eerstekeuzebehandeling bij langdurige slapeloosheid (Damen-van Beek, 2015; "NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014; Prodigy, 2015b; Qaseem et al., 2016). Deze behandeling is werkzaam, veilig en het resultaat blijft behouden op lange termijn (Brasure et al., 2016; Vitiello, 2016). Ze richt zich op het wijzigen van disfunctionele gedragingen en overtuigingen over slaap, die de verstoring van de slaap in stand houden. Deze behandeling bestaat doorgaans uit 6-8 sessies,

individueel of in groep (Winkelman, 2015). Door een gebrekkig aanbod en tijdsintensieve behandeling is deze therapie niet altijd haalbaar. Men kan hiervoor doorverwijzen naar de eerstelijnspsycholoog of naar slaapcursussen die in groep aangeboden worden.

4.1.3.2 Medicamenteus

Psychofarmaca verhogen het slaapcomfort door hun verdovende werking. Ze hebben echter vaak ongewenste effecten die het functioneren overdag bemoeilijken. Dit staat in contrast tot wat er bij de behandeling van slaap- en angststoornissen beoogd wordt. Bovendien zijn de ontwenningsverschijnselen (rebound-slapeloosheid) net die symptomen die men met de psychofarmaca tracht te verhelpen. Deze middelen inzetten omwille van psychosociale klachten kan een negatieve invloed hebben op het ziekteproces: psychosociale klachten signaleren een onevenwicht in de balans "draagkracht-draaglast". Het inzetten van psychofarmaca kan ervoor zorgen dat de onderliggende problematiek niet (of nodeloos laat) aangepakt kan worden ("struisvogelpolitiek"). Het verwerken vereist ook het aangaan van confrontaties en het doorstaan van (negatieve) emoties. (Buffel, Colman, & Bracke, 2013, 2014; Koumjian, 1981).

4.1.3.2.1 Benzodiazepines

Benzodiazepines zijn de meest gebruikte slaap- en kalmeringsmiddelen. Ze zijn gecommercialiseerd sinds 1963 en kenden een steeds groeiend succes. Ze werden gepromoot als beter te verdragen, niet verslavend en in overdosering veiliger dan de tot dan toe veel gebruikte barbituraten (Brunton, Lazo, & Parker).

Een benzodiazepine is alleen geïndiceerd bij acute situaties van slapeloosheid (minder dan 3 weken) die door de patiënt en/of arts als zeer ernstig worden beschouwd. Best wordt een middellangwerkend benzodiazepine gebruikt. Men moet de noodzaak tot behandeling kritisch bekijken, de dosis zo laag mogelijk houden en, omwille van het risico van het optreden van tolerantie en afhankelijkheid, de duur de van de behandeling beperken in de tijd (maximaal 1 week). Het doel van het slaapmiddel is om de symptomen, zoals het slecht functioneren overdag, te verlichten en het risico op complicaties zoals "acting out" te voorkomen. (BCFI, 2016a; Damen-van Beek, 2015) Het is belangrijk om de patiënt goed in te lichten betreffende de risico's om langdurig gebruik te voorkomen (mogelijkheid van "hang-over" overdag, de negatieve invloed op de rijvaardigheid, het risico op tolerantie en afhankelijkheid (al aanwezig na 2 weken gebruik), het risico op vallen en cognitief verlies, en de interactie met andere geneesmiddelen en alcohol). Uit onderzoek blijkt dat patiënten vaak niet op de hoogte zijn van de voorzorgen en risico's (Cheung, Bartlett, Armour, Ellis, & Saini, 2016; Peacey, Miller, Huthwaite, & Romans, 2012). Deze middelen worden best niet voorgeschreven aan patiënten met een psychiatrische aandoening of een voorgeschiedenis van alcohol-, drug- en geneesmiddelenmisbruik omwille van een verhoogd risico van misbruik en afhankelijkheid (Chevalier, Debauche, & Dereau, 2011).

4.1.3.2.2 Z-producten

De Z-producten zijn gecommercialiseerd vanaf 1994. Initieel werden deze producten voorgesteld als weinig en minder schadelijk dan de benzodiazepines (Chevalier, 2012). Ondertussen is gebleken dat de Z-producten geen bewezen voordelen hebben boven de benzodiazepines qua doeltreffendheid, veiligheid of kostprijs. Het enige voordeel is dat zolpidem in een kleine verpakking beschikbaar is (10 tabletten)[4]. Z-producten hebben slechts een beperkte plaats in de aanpak van slapeloosheid. De behandelduur dient zich tot enkele dagen te beperken, gezien al na 1-2 weken afhankelijkheid optreedt (BCFI, 2016a). Bovendien zijn er met zolpidem gevallen beschreven van hallucinaties en van slaapwandelen, slapend eten of slapend autorijden (men herinnert zich hier niets van) (BCFI, 2015; LG, 2008).

[4] Alprazolam (middellangwerkend benzodiazepine) is in een verpakking van 14x0.5mg tabletten beschikbaar, bij alle andere benzodiazepines en zopiclon zitten er 20 – 30 - 50 – 60 tabletten per verpakking.

4.1.3.2.3 Melatonine

Melatonine heeft geen klinisch relevant effect bij volwassenen met chronische slapeloosheid of klachten omwille van ploegdiensten. Alleen bij verstoring van het dag-nachtritme ten gevolge van jetlag kan melatonine de klachten overdag mogelijks wel verbeteren (BCFI, 2015; Damen - Van Beek, Stirbu-Wagner, Bouma, & Korevaar, 2014). Het hormoon moet ingenomen worden op het tijdstip van het naar bed gaan, zoals dat op de plaats van bestemming zal zijn. Het wordt enkel aangeraden bij vluchten die ten minste vijf tijdzones (m.n. in oostelijke richting) passeren. Inname op een ander tijdstip, bijvoorbeeld eerder op de dag, kan daarentegen slaperigheid veroorzaken en aanpassing aan de lokale tijd vertragen (Zorginstituut Nederland, 2016).

4.1.3.2.4 Middelen op basis van planten

Valeriaan is het meest onderzocht en zou mogelijks een bescheiden effect hebben bij slapeloosheid, maar de bevindingen uit onderzoek zijn niet eensluidend (BCFI, 2015). Er is wisselwerking mogelijk tussen valeriaan en andere geneesmiddelen, en men moet voorzichtig zijn bij patiënten met leverlijden (BCFI, 2015).

Voor de andere middelen op basis van planten gaat het om "traditioneel gebruik" en bestaan er onvoldoende gegevens over doeltreffendheid. Er zijn slechts weinig gegevens over de veiligheid van deze middelen (BCFI, 2016a).

4.1.3.2.5 Antidepressiva en antipsychotica

Deze middelen worden vaak off-label[5] voorgeschreven bij patiënten met slapeloosheid zonder depressie of psychose. Ze zijn niet officieel geïndiceerd voor gebruik bij slapeloosheid. Omwille van hun mogelijk ernstige ongewenste effecten moet het gebruik ervan voorbehouden worden voor patiënten met een psychiatrisch ziektebeeld (BCFI, 2015).

4.1.3.2.6 Sederende antihistaminica

Antihistaminica worden gebruikt bij allergische aandoeningen. Er is slechts beperkt bewijs voor de werkzaamheid van sederende antihistaminica bij kortdurend gebruik. Ze hebben belangrijke ongewenste effecten zoals droge mond, wazig zicht, moeilijk plassen, obstipatie, slaperigheid en sufheid overdag, met risico op vallen (BCFI, 2015). Ze hebben geen plaats bij de behandeling van slapeloosheid.

---

[5] Bij off-labelgebruik wordt een geneesmiddel voorgeschreven voor een indicatie, leeftijdsgroep of toepassing waar het middel niet voor is geregistreerd.

4.1.4 Samenvatting

• Men spreekt van een slaapprobleem wanneer personen problemen ondervinden met inslapen, vroegtijdig wakker worden en kwaliteit van de slaap.
• 30% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder en 41% van de 75-plussers kampt met slaapproblemen. Deze problemen komen frequenter voor bij vrouwen en bij personen met een lagere socio-economische status.
• Slapeloosheid of een slaapstoornis wordt gediagnosticeerd als iemand minstens drie keer per week en sinds minstens 3 maanden slecht slaapt, en als dit samengaat met een klinisch significante lijdensdruk of een verstoord functioneren overdag.
• Bij slaapproblemen is het vaak voldoende om eventueel foutieve opvattingen over slapen en slapeloosheid te corrigeren, en het inzicht te vergroten in activiteiten die slaapbevorderend of slaapbelemmerend zijn (slaapeducatie).
• Slapeloosheid wordt bij voorkeur niet-medicamenteus behandeld. Cognitieve gedragstherapie voor insomnia is de eerstekeuzebehandeling, ze is bewezen werkzaam en veilig, ook op lange termijn. Het is een tijdsintensieve behandeling die mede omwille van een soms beperkt aanbod niet altijd praktisch haalbaar is.
• Psychofarmaca zorgen voor een verhoogd slaapcomfort door een verdovende werking, dit kan echter een negatieve invloed hebben op het functioneren overdag en op het genezingsproces.
• Een benzodiazepine heeft enkel een indicatie bij acute, ernstige slapeloosheid. De noodzaak tot behandeling moet kritisch bekeken worden, de dosis moet zo laag mogelijk zijn en de behandeling mag maximaal 1 week duren. De patiënt moet bij de start ingelicht worden over de mogelijke risico's van het gebruik van deze middelen.
• De Z-producten hebben geen voordelen tegenover de benzodiazepines qua doeltreffendheid en veiligheid. Zolpidem kan hallucinaties en slaapstoornissen veroorzaken.
• Melatonine kan bij verstoring van het dag-nachtritme ten gevolge van jetlag de klachten overdag mogelijks verbeteren.
• Het, mogelijk bescheiden, effect van valeriaan kan niet eenduidig in onderzoek aangetoond worden. Voor andere middelen op basis van planten zijn er onvoldoende gegevens betreffende werkzaamheid en veiligheid om gebruik ervan te overwegen.
• Sederende antidepressiva en antipsychotica moeten, omwille van hun niet aangetoonde werkzaamheid en mogelijk ernstige ongewenste effecten, voorbehouden worden voor patiënten met een psychiatrisch ziektebeeld.
• Sederende antihistaminica hebben, omwille van hun niet aangetoonde werkzaamheid en storende ongewenste effecten, geen plaats bij de behandeling van slapeloosheid.

4.2 Angststoornissen

4.2.1 Begrippen

Angstklachten zijn klachten gerelateerd aan problemen of zorgen op belangrijke levensgebieden (gezin, relatie, werk, gezondheid) die bedreigend zijn of aldus worden ervaren. Hier is sprake van "normale" angst. Deze klachten komen frequent voor en ze zijn vaak van voorbijgaande aard.

De term "angststoornissen" is een verzamelnaam voor verschillende stoornissen met 'abnormale' angst, die aanleiding geeft tot aanhoudend subjectief lijden of tot een belemmering van het sociaal functioneren. Abnormale angst kan bij veel psychische aandoeningen voorkomen (depressie, delier, psychose), maar wanneer angst het belangrijkste symptoom is, spreekt men van een angststoornis. (BCFI, 2008-2015) Vaak verdwijnen de klachten niet vanzelf. Informatie en behandeling kan de duur en de ernst van de klachten in belangrijke mate doen verminderen.

Angststoornissen zoals in de DSM-V besproken betreffen: paniekstoornis, agorafobie, specifieke fobie, sociale angststoornis, gegeneraliseerde angststoornis, separatieangststoornis, selectief mutisme, angststoornis door een middel of medicatie, angststoornis door een andere medische aandoening (Hassink-Franke, Terluin, Hekman, & al, 2012).

4.2.2 Epidemiologie

Volgens de gezondheidsenquête 2013 lijdt ongeveer 10% van de Belgische bevolking van 15 jaar en ouder aan angststoornissen. Er is duidelijke toename merkbaar in vergelijking met 2008: bij vrouwen is de prevalentie sterk toegenomen (jonge vrouwen (15-24 jaar): van 5% naar 15%, bij vrouwen van 55-64 jaar: van 8% naar 15%). Bij mannen wordt de grootste proportie van personen met angststoornissen in de leeftijdsgroep 25-34 jaar waargenomen: 9%. Angststoornissen komen frequenter voor bij de groep van laaggeschoolden (20%). De prevalentie bij hoger opgeleide groepen ligt tussen de 7% en de 11% (Gisle & Demarest, 2013).

4.2.3 Behandeling

4.2.3.1 Niet-medicamenteus

Bij een angst is vooral een niet-medicamenteuze behandeling aangewezen. De behandeling bestaat uit een stappenplan. Bij sommige patiënten is voorlichting voldoende om de angstklachten te laten uitdoven. Zelfhulp op basis van cognitieve gedragstherapeutische technieken onder begeleiding is een tweede stap. Als derde stap stelt men voor om cognitieve gedragstherapie of een antidepressivum op te starten (BCFI, 2008-2015; Hassink-Franke, Terluin, van Heest, et al., 2012). Het effect van psychosociale hulpverlening wordt vooral bepaald door aspecten zoals een geslaagde hulpverlener-patiëntrelatie, empathie, het bieden van hoop, het opstellen van een gestructureerd behandelplan en een aanpak waar de patiënt en hulpverlener achter kunnen staan (Hassink-Franke, Terluin, Hekman, et al., 2012).

4.2.3.2 Medicamenteus

Bij sommige patiënten met een gegeneraliseerde angststoornis, sociale fobie of een paniekstoornis is voorlichting en zelfhulp op basis van cognitieve gedragstherapeutische technieken onder begeleiding niet effectief genoeg. Dan kan men kiezen voor cognitieve gedragstherapie bij een therapeut, of voor het starten van een antidepressivum. Als de behandelingen alleen onvoldoende effect hebben kan men de therapieën combineren. Bij een posttraumatische stresstoornis of een obsessieve-compulsieve stoornis geeft men voorlichting en verwijst men best onmiddellijk voor specialistische hulp.

4.2.3.2.1 Antidepressiva: SSRI’s en serotonerge tricyclische antidepressiva (clomipramine, imipramine)

Antidepressiva hebben een effect op de angst bij een angststoornis. Bij het starten treedt de verbetering pas na enkele weken op. Regelmatig voorkomende ongewenste effecten van SSRI’s zijn maag-darmstoornissen en een toename van de angst bij het begin van de behandeling, hoofdpijn, seksuele disfunctie en slaapstoornissen. TCA’s kunnen een droge mond, constipatie en vooral bij ouderen cognitief disfunctioneren en verwardheid veroorzaken. De minimale behandelduur is zes tot twaalf maanden na remissie. Nadien moet de dosis geleidelijk afgebouwd worden omwille van een risico op onthoudingsverschijnselen. Er is gebleken dat de werking van deze middelen in gepubliceerd onderzoek overdreven positief wordt voorgesteld (BCFI, 2008-2015; Hassink-Franke, Terluin, van Heest, et al., 2012).

4.2.3.2.2 Benzodiazepines

Bij een angststoornis kan bij de start van een antidepressivum, om de beginnende angsttoename op te vangen, gedurende twee tot vier weken een benzodiazepine gegeven worden. Ze hebben een snel effect op angst, maar hun effect lijkt na enkele weken terug af te nemen. Hierdoor zijn ze enkel bruikbaar voor een korte behandeling (max. 2-4 weken). Ze mogen niet in monotherapie gebruikt worden omwille van het risico op afhankelijkheid en bijwerkingen. Men kiest best een benzodiazepine met een langere halfwaardetijd omwille van minder en minder hevige onthoudingsverschijnselen (vb. diazepam). De patiënt moet bij de start ingelicht worden over de mogelijke risico’s van het gebruik

van deze middelen. Hun gebruik bij paniekstoornis wordt ontraden omwille van minder goede langetermijnuitkomsten (Guidance, 2014). Het wordt ontraden om benzodiazepines te combineren met cognitieve gedragstherapie, omdat ze mogelijks een negatieve invloed hebben op de leereffecten die hierbij beoogd worden (BCFI, 2008-2015; Hassink-Franke, Terluin, Hekman, et al., 2012).

4.2.3.2.3 Antipsychotica

Deze worden soms voorgeschreven bij angststoornissen die niet reageren op gangbare behandeling, maar zijn hiervoor niet geregistreerd. Ze verminderen angstsymptomen, maar worden omwille van ongewenste effecten vaak stopgezet (BCFI, 2008-2015). Richtlijnen raden het gebruik bij angststoornissen af (NICE, 2011b).

4.2.3.2.4 Antihistaminicum hydroxyzine

Voor angst werkt dit beter dan placebo, maar er is te weinig goed onderzoek beschikbaar om een besluit te kunnen trekken (BCFI, 2008-2015). Richtlijnen raden het gebruik bij angststoornissen af (NICE, 2011b).

4.2.3.2.5 Plantenextracten

Passiflora, valeriaan en kamille-extract zijn onvoldoende onderzocht om hun plaats bij de behandeling van angst te kunnen bepalen (BCFI, 2008-2015).

4.2.3.2.6 Anti-epilepticum Pregabaline

Pregabaline is werkzaam gebleken, maar de klinische relevantie van het effect kan in vraag worden gesteld (BCFI, 2008-2015). Pregabaline wordt afgeraden voor gebruik bij angst, aangezien de voordelen van een behandeling met pregabaline niet duidelijk zijn aangetoond (Rédaction Prescrire, 2012b).

4.2.3.2.7 Combinaties

Deanxit® is een vaste associatie van een antidepressivum (in een lage dosis) en een antipsychoticum. Gebruik als sederend middel is af te raden (BCFI, 2016a). Deanxit® heeft als indicatie volgens de bijsluiter "behandeling van lichte tot matige depressieve episode, met of zonder psychosomatische ziekte" (SKP, 2016b). In de literatuur wordt geen enkele studie gevonden over het nut van Deanxit® bij angststoornissen.

4.2.4 Samenvatting

- 'Angststoornissen' is de verzamelnaam voor verschillende stoornissen met abnormale angst die aanleiding geven tot aanhoudend subjectief lijden of tot een belemmering van het sociaal functioneren.
- Er is de laatste jaren een toename in de algemene prevalentie van angststoornissen. Ze komen frequenter voor bij vrouwen en bij laaggeschoolden.
- De behandeling van angststoornissen is voornamelijk niet-medicamenteus. De behandeling bestaat uit een stappenplan: als eerste stap voorlichting, als tweede stap zelfhulp op basis van cognitieve gedragstherapeutische technieken onder begeleiding, en als derde stap ofwel cognitieve gedragstherapie of het starten van een antidepressivum.
- Een antidepressivum kan gestart worden als derde stap in de behandeling van angst bij een angststoornis. Het effect treedt pas op na enkele weken behandeling, het gaat om een langdurige (6-12 maand) behandeling, en geleidelijke afbouw is noodzakelijk omwille van het risico op ontwenningsverschijnselen.
- Een korte behandeling met een benzodiazepine (max. 2-4 weken) kan in associatie met de start van een antidepressivum overwogen worden om de beginnende angsttoename op te vangen. De patiënt moet bij de start ingelicht worden over de mogelijke risico's van het gebruik van deze middelen. Cognitieve gedragstherapie wordt best niet gecombineerd met het gebruik van benzodiazepines.

4.3 Andere aandoeningen waarvoor slaap- en kalmeringsmiddelengebruikt worden

4.3.1 Alcoholontwenning

4.3.1.1 Begrippen

Een stoornis in het alcoholgebruik kan leiden tot een problematisch patroon van gebruik (alcohol use disorder), met onder andere craving, tolerantie en alcoholonttrekkingssyndroom bij stoppen (DSM-5).

Bij alcoholontwenning wordt de alcoholinname plots gestopt of sterk verminderd. Ontwenningsverschijnselen zijn frequent en beginnen meestal binnen de 6 à 8 uur na de laatste alcoholinname, ze pieken na ongeveer 72 uur en duren tot 1 week. Symptomen zijn beven, versnelde hartslag, bloeddrukstijging, zweten, koorts, hyperglykemie, angst en depressieve symptomen. Bij 3% à 5% van de patiënten evolueren ze naar een ernstige situatie met veralgemeende convulsies (meestal binnen de 12 à 48 uur na de laatste alcoholinname) en delirium tremens (gekenmerkt door onder andere hoge koorts, veralgemeend beven, hallucinaties en uitgesproken verwardheid, meestal binnen de 48 à 72 uur na de laatste alcoholinname). Bij patiënten die chronisch alcohol misbruiken is een tekort aan vitamine B_1 (thiamine) frequent. Dit heeft te maken met het dieet (onvoldoende inname van essentiële voedingsstoffen) en met een gestoorde resorptie. Een belangrijk thiaminetekort kan ernstige neurologische problemen veroorzaken zoals encefalopathie van Wernicke, gekenmerkt door verwardheid, ataxie en oogstoornissen (nystagmus, verlamming). Men neemt aan dat tijdens de ontwenningsfase het risico van encefalopathie van Wernicke nog verder is verhoogd. Dit ziektebeeld wordt vaak miskend, een zeer voorzichtige aanpak wordt aanbevolen bij ontwenning. (BCFI, 2016b)

4.3.1.2 Behandeling

4.3.1.2.1 Benzodiazepines

De benzodiazepines zijn duidelijk doeltreffender dan placebo in de preventie van ernstige ontwenningsverschijnselen. In vergelijkende studies tussen de benzodiazepines onderling kon geen verschil in doeltreffendheid worden aangetoond. (BCFI, 2016b)

In aanbevelingen wordt voor de meeste patiënten de voorkeur gegeven aan een langwerkend benzodiazepine zoals diazepam. Bij ouderen en patiënten met leverlijden is er met de langwerkende middelen een risico van accumulatie en overdreven sedatie, en wordt vaak de voorkeur gegeven aan een middellang werkend benzodiazepine zoals lorazepam of oxazepam. Bij gebruik van benzodiazepines in deze risicopopulatie moet vooral gelet worden op het optreden van overdreven sedatie, geheugenstoornissen en afhankelijkheid. Er wordt dan ook aanbevolen om de dosis en de duur van de behandeling zo kort mogelijk te houden (in vele gevallen slechts enkele uren). Toedienen van benzodiazepines op geleide van symptomen in plaats van in een vast doserings- en afbouwschema, laat toe de duur van de behandeling te verkorten en de totale dosis benzodiazepines te verminderen, zonder een toename in de incidentie van convulsies of delirium. Een schema op geleide van de symptomen vereist wel regelmatige en goede observatie van de patiënt (door middel van de CIWA-Ar-schaal), en is daarom enkel in ziekenhuisopname of gespecialiseerde residentiële setting mogelijk. Bij afbouw in een ambulante setting wordt een afbouw over 7-10 dagen met een vast afbouwschema aangeraden. De initiële dosis wordt bepaald aan de hand van de ernst van de alcoholafhankelijkheid en/of het dagelijks aantal consumpties (NICE, 2011a). De aflevering van de tabletten gebeurt best in kleine hoeveelheden door de lokale apotheker om misbruik te voorkomen. (BCFI, 2016b)

4.3.1.2.2 Anti-epileptica en antipsychotica

Anti-epileptica (bv. carbamazepine) en antipsychotica (bv. haloperidol) zijn eveneens onderzocht voor de preventie en behandeling van ernstige ontwenningsverschijnselen, maar de gegevens over doeltreffendheid zijn beperkter en minder eenduidig dan voor de benzodiazepines, en er bestaan geen vergelijkende studies met de benzodiazepines. Ze worden dan ook niet als een eerste keuze beschouwd. Daarenboven is er met de antipsychotica een verhoogd risico van convulsies. Antipsychotica kunnen wel een plaats hebben bij uitgesproken agitatie of bij hallucinaties, als aanvullende behandeling aan een benzodiazepine. In geen van de geraadpleegde bronnen werd een aanbeveling teruggevonden voor gebruik van tiapride, een antipsychoticum dat volgens de SKP[6] kan gebruikt worden bij psychomotorische agitatie gedurende alcoholontwenning (BCFI, 2016b).

4.3.2 Cocaïneontwenning

Benzodiazepines kunnen (naast andere behandelingen) gebruikt worden om patiënten met een cocaïne-intoxicatie te kalmeren en psychotische symptomen of cocaïnegerelateerde pijn op de borst te behandelen. Ze worden ook gebruikt bij de symptoombehandeling tijdens de ontwenningsfase. (Geeraerts, 2013)

4.3.3 Ontwenning van GHB

Het wordt aanbevolen om de GHB-detoxificatie in een hiervoor gespecialiseerde kliniek te laten plaatsvinden. Plots stoppen zonder omkadering kan levensgevaarlijk zijn voor de patiënt.

Benzodiazepines worden gebruikt bij de ontwenning van GHB. Vaak zijn zeer hoge dosissen nodig om adequate sedatie te bereiken. In de literatuur zijn casussen beschreven waarbij men gebruik maakt van antipsychotica. Dit zou veiliger verlopen, maar de meningen hierover verschillen omwille van het risico op dystonie[7] en een verlaging tot de drempel voor epileptische aanvallen. Bij therapieresistente gevallen zijn mogelijke alternatieven: kortwerkende barbituraten, propofol of

[6] Samenvatting van de productkenmerken (vroeger: wetenschappelijke bijsluiter).

[7] Motorische stoornis gekenmerkt door aanhoudende spiercontracties die leiden tot abnormale houdingen en/of herhaalde bewegingen.

sufentanil of esketamine (anesthetica). Op grond van zijn farmacologisch profiel zou ook een behandeling met baclofen in aanmerking komen. Dit is enkel een optie bij falen van alle andere behandelingen, omdat hier nog nauwelijks ervaring mee is opgedaan. (Möbius, 2011)

4.3.4 Langdurige aanval van epilepsie

Benzodiazepines zijn, naast verwittigen van het MUG-team en ondersteunen van de vitale functies, eerstekeuzemiddelen bij een langdurige aanval van epilepsie (convulsies langer dan 5 minuten) of herhaalde aanvallen met onvoldoende herstel ertussen (Philips et al., 2008).

4.3.5 Ernstige agitatie

Benzodiazepines kunnen gebruikt worden voor het sederen van een ernstig geagiteerde patiënt, na uitsluiten van somatische oorzaken en na falen van een niet-medicamenteuze aanpak (vb. de-escalatietechnieken) (Philips et al., 2008).

4.3.6 Samenvatting

- Bij een plotse stop van alcoholinname bij personen met alcoholmisbruik en alcoholafhankelijkheid kunnen ontwenningsverschijnselen optreden. Benzodiazepines en thiamine zijn de twee belangrijkste geneesmiddelen gebruikt bij alcoholontwenning.
- Benzodiazepines kunnen ernstige ontwenningsverschijnselen voorkomen. Meestal wordt de voorkeur gegeven aan een langwerkende benzodiazepine (diazepam). Men moet waakzaam zijn voor het risico van overdreven sedatie. Tijdens een opname wordt de voorkeur gegeven aan een zo kort mogelijke behandeling waarbij benzodiazepines worden toegediend op geleide van symptomen. Bij ambulante afbouw wordt een afbouw over 7-10 dagen met een vast afbouwschema aangeraden.
- Benzodiazepines kunnen gebruikt worden bij cocaïneontwenning en ontwenning van GHB.
- Ze zijn de eerstekeuzemiddelen bij een langdurige aanval van epilepsie.
- Ze kunnen gebruikt worden voor het sederen van een ernstig geagiteerde patiënt.

5 Risico's van gebruik

5.1 Contra-indicaties of tegenindicaties

Slaap- en kalmeringsmiddelen mogen niet onderling gecombineerd worden, of in combinatie met andere middelen met effecten op het centrale zenuwstelsel worden ingenomen (bv. alcohol en narcotische pijnstillers) (Damen - Van Beek et al., 2014).

5.1.1 Benzodiazepines

Benzodiazepines zijn tegenaangewezen bij personen met belangrijke ademhalingsproblemen, slaapapnoesyndroom (perioden van ademstilstand of ernstig verzwakte ademhaling tijdens de slaap), belangrijk leverlijden, kinderen en jongeren, zwangerschap en borstvoeding (BCFI, 2015).

5.1.2 Z-drugs

Z-drugs zijn tegenaangewezen bij personen met belangrijke ademhalingsproblemen, slaapapnoesyndroom (perioden van ademstilstand of ernstig verzwakte ademhaling tijdens de slaap), ernstige functiestoornis van de lever, kinderen en jongeren, zwangerschap en borstvoeding (SKP, 2015g).

5.1.3 Melatonine

Melatonine is tegenaangewezen bij functiestoornissen van de lever (geeft verhoogde waarden overdag), bij jongeren onder de 18 jaar en bij zwangerschap en borstvoeding. Voorzichtigheid is geboden bij nierinsufficiëntie en bij auto-immuunziekten (BCFI, 2015).

5.1.4 Valeriaan

Valeriaan is tegenaangewezen bij functiestoornissen van de lever, bij kinderen en jongeren, bij zwangerschap en borstvoeding (BCFI, 2015).

5.1.5 Antidepressiva

De sederende antidepressiva en SSRI's mogen niet gecombineerd worden met MAO-inhibitoren (fenelzine, moclobemide).

Trazodon mag niet gegeven worden bij personen met een acuut hartinfarct.

Trazodon, doxepine en amitriptyline mogen niet gegeven worden bij hartritmestoornissen (vooral atrioventriculair blok) en bij leverinsufficiëntie. Gebruik moet zoveel mogelijk gemeden worden bij zwangerschap en borstvoeding. (BCFI, 2016a)

Citalopram en escitalopram (SSRI's) zijn tegenaangewezen bij genetische en/of medicamenteuze risicofactoren voor QT-verlenging[8] (BCFI, 2016a).

5.1.6 Antipsychotica (quetiapine, flupentixol, sulpiride)

Antipsychotica mogen niet gebruikt worden bij personen met een depressie van het centrale zenuwstelsel en bij coma. Het gebruik moet zoveel mogelijk gemeden worden bij zwangerschap en borstvoeding. (BCFI, 2016a)

Sulpiride: Bij patienten met prolactine-afhankelijke tumoren (hypofysair prolactinoom en borstkanker) is sulpiride tegenaangewezen. Na toedienen van sulpiride bij patiënten met feochromocytoom (tumor van de chromaffiene cellen van het bijniermerg) kunnen ernstige hypertensieaanvallen voorkomen (SKP, 2016d).

---

[8] QT-interval: fase in een electrocardiogram. Het interval is een merker voor de repolarisatietijd van de ventrikels. Torsades de pointes zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op ECG.

5.1.7 Anti-histaminica (difenhydramine)

Anti-histaminica zijn tegenaangewezen bij glaucoom (aandoening van het oog met beschadiging van de oogzenuw), bij prostaatstoornissen, bij kinderen en jongeren, bij zwangerschap en borstvoeding (BCFI, 2015).

5.1.8 Anti-epilepticum pregabaline

Pregabaline voor de indicatie angst mag, gezien mogelijke toxiciteit, niet tijdens de zwangerschap of borstvoeding gebruikt worden (SKP, 2015d).

5.2 Ongewenste effecten/bijwerkingen

5.2.1 Benzodiazepines

Onmiddellijk:

- Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, spierzwakte, duizeligheid, verwardheid, moeheid, dubbelzicht (BCFI, 2015).
- Verhoogd risico op vallen en breuken (vooral heup, vooral bij ouderen en recente start (Santé).
- Paradoxale reacties[9], vooral bij ouderen: rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties en psychosen (Damen - Van Beek et al., 2014).
- Geheugenverlies voor de periode na het gebruik (BCFI, 2015).
- Verhoogd risico op auto-ongevallen (BCFI, 2015; Damen - Van Beek et al., 2014).

Langdurig gebruik:

- Risico's van misbruik en afhankelijkheid (lijkt meer voor te komen bij gebruikers met een psychiatrische aandoening of een voorgeschiedenis van alcohol-, drug- en geneesmiddelenmisbruik) (Chevalier et al., 2011).
- Tolerantie (men moet steeds meer van het middel gebruiken om hetzelfde effect te bereiken) (BCFI, 2015).
- Bij stoppen van de behandeling: ontwenningsverschijnselen en veel hevigere slapeloosheid (rebound) (BCFI, 2015).
- Langdurig gebruik kan lijden tot een verergering van depressie en angst (Weaver, 2015).
- Langdurig gebruik kan blijvende cognitieve stoornissen veroorzaken die slecht gedeeltelijk recupereren na stoppen (Barker MJ, 2004).
- Risico op impulscontroleverlies met middelenmisbruik en gewelddadig gedrag tot gevolg, verhoogde hunkering naar alcohol bij personen die daar gevoelig voor zijn, risico op multi-middelenmisbruik met risico op (al dan niet fatale) overdosis (Cebam, 2014).
- Vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico (NICE, 2016): uit observationeel onderzoek blijkt dat het gebruik van benzo's en Z-drugs geassocieerd werd met een verhoogde mortaliteit (4 extra overlijdens per 100 personen over een periode van 7 jaar), bij observationeel onderzoek kan een causaal verband niet aangetoond, enkel vermoed worden.

[9] Paradoxale reacties: Deze reacties komen vooral voor bij onrustige en agressieve personen, kinderen en ouderen. Ze kunnen veroorzaakt worden door het ontbreken of verslappen van gedragstendensen die normaal onderdrukt worden door sociale beheersing (Ashton, 2007).

5.2.2 Z-drugs

Onmiddellijk:

- Slaperigheid overdag, afvlakking van het gevoel, spierzwakte, duizeligheid, verwardheid, moeheid, dubbelzicht (BCFI, 2015).
- Verhoogd risico op vallen en breuken.
- Paradoxale reacties[10], vooral bij ouderen: rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties en psychosen (Damen - Van Beek et al., 2014).
- Geheugenverlies voor de periode na het gebruik (BCFI, 2015).
- Verhoogd risico op auto-ongevallen (BCFI, 2015; Damen - Van Beek et al., 2014).
- Zolpidem: hallucinaties, psychosen (Weaver, 2015) en slaapstoornissen met geheugenverlies (o.a. Slaapwandelen, "sleep eating" of "sleep driving", nachtelijk eten of autorijden met nadien geen herinnering hiervan).
- Zopiclon: bittere en metaalachtige smaak, droge mond (BCFI, 2015).

Langdurig gebruik:

- Risico's van misbruik en afhankelijkheid (lijkt meer voor te komen bij gebruikers met een psychiatrische aandoening of een voorgeschiedenis van alcohol-, drug- of geneesmiddelengebruik).
- Tolerantie (men moet steeds meer van het middel gebruiken om hetzelfde effect te bereiken).
- Bij stoppen behandeling: ontwenningsverschijnselen en veel hevigere slapeloosheid (rebound).
- Vermoeden van verhoogd mortaliteitsrisico (NICE, 2016): uit observationeel onderzoek blijkt dat het gebruik van benzo's en Z-drugs geassocieerd werd met een verhoogde mortaliteit (4 extra overlijdens per 100 personen over een periode van 7 jaar), bij observationeel onderzoek kan een causaal verband niet aangetoond, enkel vermoed worden.

5.2.3 Melatonine

Melatonine kan veilig gebruikt worden op korte termijn. Ongewenste effecten zijn geïrriteerdheid, rusteloosheid, duizeligheid, overmatige slaperigheid (BCFI, 2015), hoofdpijn, neusloop en keelpijn, rugpijn, algemene lichaamszwakte (Zorginstituut Nederland, 2016). Er is niets bekend over de veiligheid op lange termijn (BCFI, 2015).

Melatonine kan omwille van verminderd reactie- en concentratievermogen de rijvaardigheid verminderen.

5.2.4 Valeriaan

Bij hoge doses kan valeriaan slaperigheid overdag geven. Misselijkheid en buikkrampen zijn mogelijk. Valeriaan lijkt veilig in de vorm van extracten die geen bestanddelen van de wortel bevatten. Wortelbestanddelen zijn kankerverwekkend en giftig voor cellen. Deze bestanddelen zijn niet aanwezig in de preparaten die in België als geneesmiddel geregistreerd zijn. Er is wisselwerking mogelijk tussen valeriaan en andere geneesmiddelen en men moet voorzichtig zijn bij patiënten met leverlijden. (BCFI, 2015)

---

[10] Paradoxale reacties: Deze reacties komen vooral voor bij onrustige en agressieve personen, kinderen en ouderen. Ze kunnen veroorzaakt worden door het ontbreken of verslappen van gedragstendensen die normaal onderdrukt worden door sociale beheersing (ref Ashton Manual).

5.2.5 Antidepressiva

Wanneer **sederende antidepressiva** voor slapeloosheid gegeven worden, worden slaperigheid overdag, hoofdpijn, duizeligheid, orthostatische hypotensie en misselijkheid gemeld als ongewenste effecten. Er is een hogere kans op herhaald vallen (BCFI, 2015).

Er is weinig onderzoek gedaan naar de effecten van **trazodon** bij primaire slapeloosheid, waardoor de ongewenste effecten niet duidelijk zijn. De weinige beschikbare gegevens suggereren dat zelfs met lage dosissen (50mg) slaperigheid overdag een probleem is (Mendelson, 2005). Er komen zeldzame gevallen voor van priapisme (langdurige erectie van de penis) bij behandeling met trazodon. Dit komt meestal voor in de eerste 28 dagen van de behandeling, er is risico tot blijvende schade en nood aan chirurgisch ingrijpen (Mendelson, 2005). Informeren van de patiënt over deze mogelijke bijwerking is erg belangrijk, omdat dringende hulp dan noodzakelijk is en patiënten met priapisme vaak schroom hebben om hulp te zoeken (Jayaram & Rao, 2005).

Mirtazapine kan aanleiding geven tot slaperigheid overdag, hoofdpijn, droge mond en belangrijke gewichtstoename (SKP, 2015c).

Bijwerkingen van de **tricyclische antidepressiva** (TCA's) zijn droge mond, duizeligheid, obstipatie, mictiestoornissen, erectiestoornissen, sterke transpiratie, gezichtsstoornissen, en bij ouderen verstandelijk disfunctioneren en verwardheid. Ze kunnen aanleiding geven tot vallen omwille van orthostatische hypotensie (bloeddrukval bij rechtstaan). TCA's geven aanleiding tot een verlenging van het QT-interval op elektrocardiogram[11] met een risico op hartritmestoornissen bij personen met hartaandoeningen. Bij overdosering kunnen levensbedreigende ritmestoornissen optreden. (Zorginstituut Nederland, 2016)

Wanneer **selectieve serotonineheropnameremmers** (SSRI's) gebruikt worden bij angststoornissen, zijn initiële toename van de angst, verhoogd suïciderisico (jongvolwassenen), maag-darmstoornissen (misselijkheid, diaree, obstipatie), hoofdpijn, en slaapstoornissen bij het begin van de behandeling vaak voorkomende bijwerkingen. Seksuele stoornissen (libidoverlies, vertraagde ejaculatie bij mannen en anorgasmie bij vrouwen) en gewichtstoename kunnen optreden. Er is een verhoogd risico op een maag-darmbloeding, in het bijzonder wanneer deze medicatie gecombineerd wordt met ontstekingsremmers (NSAID's). Citalopram en escitalopram geven risico op verlenging van het QT-interval op het elektrocardiogram[11] met een risico op hartritmestoornissen. (Damen-van Beek, 2015; Zorginstituut Nederland, 2016)

5.2.6 Sederende antipsychotica

Ook in lage dosis kunnen antipsychotica de gekende ongewenste effecten geven: bewegingsonrust, onwillekeurige bewegingen, spiertrekkingen, verdwenen gelaatsuitdrukkingen (pokerface). Er is een hogere kans op herhaald vallen (BCFI, 2015). Ze kunnen aanleiding geven tot het potentieel fatale serotoninesyndroom dat gekenmerkt wordt door autonome- (koorts, zweten), psychische- (hyperactiviteit, rusteloosheid), en neuromusculaire disfunctie (tremor, spierkramp). Ze kunnen aanleiding geven tot ernstige hartritmestoornissen. Ze kunnen het risico op cerebrovasculaire incidenten verhogen bij personen met een verhoogd risico (SKP, 2016d).

5.2.7 Sederende antihistaminica

Difenhydramine: Slaperigheid en sufheid overdag (hang-over), misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn, droge mond, wazig zicht, moeilijk plassen, bewegingsonrust, onwillekeurige bewegingen, spiertrekkingen, verdwenen gelaatsuitdrukkingen (pokerface) (BCFI, 2015). Misbruik, afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen zijn gemeld (Rédaction Prescrire, 2015a).

[11] QT-interval: fase in een electrocardiogram. Het interval is een merker voor de repolarisatietijd van de ventrikels. Torsades de pointes zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op ECG.

Hydroxyzine: Slaperigheid, hoofdpijn, vermoeidheid, droge mond, verwardheid, onrust, duizeligheid, slapeloosheid, beven, misselijkheid, koorts, malaise, overgevoeligheidsreacties (Stevens-Johnson en Lyell syndroom (BCFI, 2008-2015)) (BCFI, 2015). Fatale hartritmestoornissen kunnen optreden door verlenging van het QT-interval (SKP, 2015b).

Paradoxale reacties zoals rusteloosheid, nervositeit en slapeloosheid kunnen optreden (Brunton et al.).

5.2.8 Anti-epilepticum pregabaline

Gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie (verstoring van het evenwicht en de bewegingscoördinatie), vermoeiheid, hoofdpijn, beven, gezichtsstoornissen, hartritmestoornissen (Anonymous, 2014; BCFI, 2016a). Pregabaline wordt in verband gebracht met verslaving en misbruik (BCFI, 2008-2015).

5.2.9 Samenvatting

- Benzodiazepines en Z-drugs geven risico op hang-over met slaperigheid en concentratiestoornissen overdag. Ze verhogen het risico op vallen en op auto-ongevallen. Bij langdurig gebruik ontstaan tolerantie, afhankelijkheid, en bij plotse stop ook ontwenningsverschijnselen. Er is een risico op misbruik en verslaving.
- Melatonine lijkt veilig te gebruiken op korte termijn. Er is risico op slaperigheid overdag en vermindering van de rijvaardigheid. De veiligheid op lange termijn is onbekend.
- Valeriaan lijkt veilig in de vorm van extracten die geen wortelbestanddelen bevatten. Hoge dosissen kunnen slaperigheid, misselijkheid en buikkrampen geven.
- De sederende antidepressiva geven risico op slaperigheid overdag en vallen. Mirtazapine kan aanleiding geven tot een belangrijke gewichtstoename. De SSRI's geven initieel een toename van angst en maag-darmstoornissen. Slaapstoornissen en seksuele disfunctie komen regelmatig voor. Een plotse stop van de behandeling geeft risico op ontwenningsverschijnselen.
- De sederende antipsychotica kunnen aanleiding geven tot bewegingsonrust en onwillekeurige bewegingen. Ze geven een verhoogd risico op vallen. Ze kunnen aanleiding geven tot ernstige hartritmestoornissen en serotoninesyndroom (koorts, zweten, hyperactiviteit, rusteloosheid, tremor, spierkrampen).
- De sederende antihistaminica difenhydramine en hydroxizine geven risico op hang-over met slaperigheid en sufheid overdag. Ze kunnen anticholinerge ongewenste effecten geven (obstipatie, urineretentie, rusteloosheid, verwardheid, droge mond, visusstoornissen). Bij stoppen na langdurig gebruik kan rebound-slapeloosheid optreden.
- Pregabaline kan een gewichtstoename, duizeligheid, slaperigheid, ataxie (verstoring van het evenwicht en de bewegingscoördinatie), moeheid, hoofdpijn, beven, gezichtsstoornissen en hartritmestoornissen geven.

5.3 Combigebruik met alcohol en andere drugs

Alcohol combineren met benzodiazepines, Z-drugs, valeriaan, melatonine, sederende antihistaminica, antipsychotica en narcotische pijnstillers geeft een versterkt onderdrukkend effect op de hersenen (BCFI, 2015). Deze intoxicaties kunnen aanleiding geven tot concentratiestoornissen, onaangepast gedrag, labiele stemming en verminderd oordeelvermogen. Er is een risico op geheugenstoornissen ("blackout"). Een ernstige overdosis is vooral mogelijk bij het combineren van sederende geneesmiddelen met alcohol en kan leiden tot bewustzijnsverlies, ademhalingsdepressie, coma of overlijden door zuurstoftekort in de hersenen (Weaver, 2015).

Ondanks tegenaanwijzingen voor het associëren van benzodiazepines onderling, met Z-drugs en opioïden, worden deze middelen in de praktijk toch frequent samen voorgeschreven (Berg, Skurtveit, Sakshaug, Hjellvik, & Handal, 2015).

Benzodiazepinen worden frequent gebruikt in combinatie met andere middelen (alcohol en illegale drugs). Ze worden gebruikt om het effect van alcohol of opiaten te versterken. Of om de ontwenningsverschijnselen van andere drugs (opiaten, barbituraten, cocaïne, amfetamines, xtc en alcohol) te verminderen. Ze kunnen ook gebruikt worden omdat het gewenste middel niet voorhanden is, of omdat de kwaliteit ervan erg laag is. Meestal worden deze benzodiazepines gebruikt in dosissen die veel hoger zijn dan therapeutische dosissen. Sommige gebruikers injecteren de benzodiazepines intraveneus, hiervoor worden preparaten gebruikt die daar niet voor geschikt zijn (geplette tabletten), vaak met trombose of abcessen tot gevolg (Ashton, 2007; Geeraerts, 2013). Ook de Z-drugs worden recreatief gebruikt en soms geïnjecteerd (ANSM, 2017).

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines bij opiaatgebruikers geeft een sterke verhoging van de kans op een fatale zowel als niet-fatale overdosis. Druggebruikers met problematisch gebruik van benzodiazepines blijken sociaal en psychologisch meer beperkingen te ervaren en zijn moeilijker te behandelen dan andere. (VAD)

5.4 Tolerantie, misbruik, afhankelijkheid, verslavingspotentieel

5.4.1 Benzodiazepines

In België zou 1 op de 10 personen langdurig benzodiazepines in normale dosis nemen. De grootste groep van de gebruikers zijn thuiswonende ouderen (vooral vrouwen), rusthuisbewoners en psychiatrische patiënten. Een kleine groep neemt op eigen initiatief steeds hogere dosissen, ze vragen voorschriften bij verschillende artsen. Een derde groep gebruikt de benzodiazepines als drug, vaak in hoge dosissen en in combinatie met andere drugs. Dit gaat in de westerse wereld om 3 tot 4 /1000 personen (Cebam, 2014).

Voor slaapstoornissen wordt aanbevolen om benzodiazepines niet langer dan één week te gebruiken (BCFI, 2016a; Damen-van Beek, 2015; De Clercq T, 2005). Bij angststoornissen zijn de benzodiazepines geen eerste keuze. Als ze toch gebruikt worden, moeten ze steeds samen gestart worden met een antidepressivum, en dit gedurende 2 tot maximaal 4 weken (BCFI, 2015). In dezelfde dosis zijn deze middelen na één week niet meer beter werkzaam dan een placebo (De Clercq T, 2005).

Reden hiervoor is dat er **tolerantie of gewenning** ontstaat: bij chronisch gebruik vermindert de werkzaamheid voor het behandelen van slapeloosheid of angst. Om eenzelfde effect te bereiken heeft men steeds een hogere dosis nodig.

Er kan een probleem ontstaan van **afhankelijkheid:** om ontwenningsverschijnselen te voorkomen, moet men het middel blijven innemen. Vaak slikt men uit voorzorg (Damen-van Beek, 2015; Prodigy, 2015a).

Er bestaat een risico op **verslaving**. Men krijgt een zucht, verlangen naar het effect van de stof (craving). Maar door gewenning moet men voor eenzelfde effect steeds hogere dosissen gebruiken. Bij verslaving kan het gebeuren dat de gebruiker de symptomen van angst en slapeloosheid overdrijft, op verschillende plaatsen voorschriften vraagt en/of verslechtering of een opstoot van symptomen claimt op het moment dat een afbouw van het middel gepland is. **Risicofactoren voor verslaving** zijn: een voorgeschiedenis van verslaving, in het bijzonder misbruik van verschillende middelen (ook opioïden), enkelvoudig gebruik van tabak of een voorgeschiedenis van cocaïnegebruik, jonge leeftijd, voorgeschiedenis van seksueel misbruik als kind, juridische problemen (in het bijzonder aanklachten van drugbezit of dronken rijden), verloren of gestolen voorschriften in de voorgeschiedenis, gebruik van geneesmiddelen van vrienden of familie, kopen van geneesmiddelen op de zwarte markt of op straat (Weaver, 2015). Personen met een lage scholingsgraad en een laag inkomen hebben ook een groter risico op verslaving en excessief gebruik (Tvete, Bjorner, & Skomedal, 2015).

5.4.2 Z-drugs

Met de Z-drugs zijn de risico's gelijklopend als met de benzodiazepines. Zolpidem wordt in sommige gevallen langdurig gebruikt aan hoge dosissen. Het middel is verslavend en wordt misbruikt om recreatieve effecten te bekomen. In drugmilieus wordt het middel ook geïnjecteerd (ANSM, 2017).

5.4.3 Valeriaan

Er is geen onderzoek naar risico op afhankelijkheid en ontwenningsverschijnselen (BCFI, 2015).

5.4.4 Sederende antipsychotica

Er zijn gevallen beschreven van misbruik en verslaving aan quetiapine. Het wordt soms in combinatie met psychoactieve middelen gebruikt omwille van zijn sederend en anxiolytisch effect. Het risico op misbruik is groter bij mannen en bij een voorgeschiedenis van verslaving aan psychoactieve middelen (Rédaction Prescrire, 2015b).

5.4.5 Antidepressiva

Alle antidepressiva kunnen bij een plotse stop van de behandeling ontwenningsverschijnselen veroorzaken. Het betreft duizeligheid, gevoelloosheid en tintelingen, nausea en braken, hoofdpijn, zweten, angst en slaapstoornissen. Hierdoor bestaat het risico op afhankelijkheid: de patiënt heeft grote moeilijkheden om met de medicatie te stoppen, zelfs al bestaat er geen gewenning of is er geen sprake van nastreven van genot of craving. De frequentie van de ontwenningsverschijnselen hangt af van de dosis, de behandelingsduur (zelden onder de 5 weken) en de halfwaardetijd (Chevalier et al., 2011). Men beveelt een geleidelijke afbouw over 4 weken. Deze periode is best langer bij producten met een korte halfwaardetijd (venlafaxine, paroxetine).

5.4.6 Sederende antihistaminica

Er is misbruik en afhankelijkheid gemeld met difenhydramine en dimenhydrinaat. Ook ontwenningsverschijnselen zijn beschreven. Meestal ging het om mannen, met een gemiddelde leeftijd van 33 jaar. Het middel wordt gebruikt om een euforiserend en stimulerend effect te bekomen (Rédaction Prescrire, 2015a).

5.4.7 Anti-epilepticum pregabaline

Er is een risico op misbruik en afhankelijkheid gemeld, ook bij patiënten zonder voorgeschiedenis van middelenmisbruik. Stoppen met pregabaline (en gabapentine) lijkt soms moeilijk omwille van de ontwenningsverschijnselen (vooral na langdurige behandeling en bij een hoge dosis). Soms is afbouw binnen hospitaalmilieu noodzakelijk. In het drugmilieu wordt pregabaline (en gabapentine) gebruikt voor zijn euforiserend effect (gelijkend op dat van de amfetamines).

5.5 Intoxicatie/overdosis

5.5.1 Acute intoxicatie met benzodiazepines

Bij een acute intoxicatie met benzodiazepines vertoont de patiënt concentratiestoornissen, onaangepast gedrag, een labiele stemming en een verminderd oordeelvermogen. Tekenen zijn nystagmus, verminderde reflexen en een onvaste gang. Als de dosis hoger ligt dan deze die door de gebruiker verdragen wordt, vermindert het oordeelvermogen en de hersenfunctie: men vertoont een onduidelijke spraak, coördinatiestoornissen, verstoord evenwicht en bewegingen en geheugenstoornissen ("blackout"). Een ernstige overdosis is vooral gevaarlijk bij het combineren van sederende middelen met alcohol. Een overdosis kan leiden tot bewustzijnsverlies, ademhalingsdepressie, coma of overlijden door zuurstoftekort in de hersenen (Weaver, 2015).

5.5.2 Acute intoxicatie met Z-drugs

Bij een acute intoxicatie met Z-drugs ziet men, afhankelijk van de ingenomen hoeveelheid, een verschillende mate van onderdrukking van het centrale zenuwstelsel. Bij lichte gevallen gaat het om slaperigheid, verwardheid en lethargie. In ernstige gevallen gaat het om ataxie, hypotonie, hypotensie, methemoglobinemie (doordat in het bloed methemoglobine voorkomt in de plaats van hemoglobine, bevat het bloed te weinig zuurstof), ademhalingsdepressie en coma. In combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel kunnen deze effecten levensbedreigend zijn ((UMCU), 2016; SKP, 2015g).

5.5.3 Acute intoxicatie met melatonine

Overdosering leidt naar verwachting niet tot ernstige klinische toxiciteit. Symptomen zijn hoofdpijn, duizeligheid, lethargie, slaperigheid, verwardheid, desoriëntatie en ataxie. Psychotische effecten zoals hallucinaties, paranoia en nachtmerries zijn gerapporteerd, maar zeldzaam ((UMCU), 2016; Zorginstituut Nederland, 2016).

5.5.4 Acute intoxicatie met valeriaan

Overdosering geeft voorbijgaande milde symptomen van vermoeidheid, maag-darmklachten (misselijkheid, buikpijn, braken, diarree), duizeligheid, beven, mydriasis en benauwdheid op de borst (na ingestie van grote hoeveelheden) (Zorginstituut Nederland, 2016).

5.5.5 Acute intoxicatie met antidepressiva

Symptomen van overdosering met trazodon zijn sufheid, duizeligheid, misselijkheid en braken. In ernstige gevallen kunnen convulsies, hyponatriëmie, hypotensie, tachycardie, ademhalingsdepressie, coma en hartritmestoornissen voorkomen (SKP, 2015f).

Bij overdosering met mirtazapine zijn de symptomen meestal mild: desoriëntatie, verlengde sedatie, tachycardie, lichte hyper- of hypotensie. Bij ernstige overdosering in combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen met een onderdrukkend effect op het centrale zenuwstelsel kan de afloop dodelijk zijn (SKP, 2015c).

Symptomen van overdosering met amitriptyline zijn tachycardie, pupilverwijding, braken, slaperigheid en agitatie. Meer ernstige intoxicaties kunnen leiden tot hypotensie, ritmestoornissen, geleidingsstoornissen, hartdecompensatie, convulsies, coma, ademhalingsdepressie en hypothermie (SKP, 2016a).

Symptomen van overdosering met doxepine zijn slaperigheid, gedaald bewustzijn, gezichtsstoornissen en droge mond. Bij ernstige overdosering kan ademhalingsdepressie, coma, convulsies, hartritmestoornissen en tachycardie optreden. Overdoseringen kunnen fataal zijn (SKP, 2015a).

Symptomen van overdosering met SSRI's zijn slaperigheid, misselijkheid en braken, tachycardie, tremor, agitatie en duizeligheid. Hartritmestoornissen kunnen voorkomen. Overdosissen kunnen

fataal zijn bij inname van grote hoeveelheden SSRI's of in combinatie met andere geneesmiddelen en/of alcohol (SKP, 2016c; Zorginstituut Nederland, 2016).

5.5.6 Acute intoxicatie met antipsychotica

Tekenen van overdosering met antipsychotica zijn parkinsonisme (abnormale stijfheid, beven, tragere bewegingen, minder gelaatsuitdrukkingen, slecht evenwicht), abnormale houdingen of stramheid van de spieren van hoofd, hals, ledematen of romp, of bewegingsonrust. (Zorginstituut Nederland, 2016)

Bij patiënten jonger dan 25 jaar is er een toegenomen kans op suïcide bij gebruik van quetiapine (Zorginstituut Nederland, 2016). Overdosering met quetiapine komt frequent voor (BCFI, 2008-2015). Een overdosering kan leiden tot ernstige symptomen zoals verlenging van het QT-interval op ECG[12] (met hartritmestoornissen tot gevolg), convulsies, status epilepticus, rhabdomyolyse, onderdrukte ademhaling, urineretentie, verwardheid, delirium, en/of agitatie en overlijden (SKP, 2015e).

Overdosering met flupentixol kan leiden tot slaperigheid, coma, bewegingsstoornissen, convulsies, shock, hyperthermie of hypothermie (SKP, 2013).

Overdosering met sulpiride kan aanleiding geven tot aanvallen van scheefhals, duwende tong, van de tong en trismus (kaakklem). In bepaalde gevallen kan een uiterst ernstig Parkinsonsyndroom (gekenmerkt door hoge koorts, hevig zweten en ernstige spierverkramping) en coma optreden (SKP, 2016d).

5.5.7 Acute intoxicatie met antihistaminica

Een overdosering gaat gepaard met tekenen van overmatige anticholinergische belasting (onderdrukking van de werking van de neurotransmitter acetylcholine met als gevolg: stoornissen bij het plassen met een risico op retentie, agitatie, verwardheid, delier, droge mond, gezichtsstoornissen), een onderdrukking of een paradoxale stimulatie van het centrale zenuwstelsel. De symptomen zijn misselijkheid, braken, tachycardie, koorts, slaperigheid, gestoorde pupilreflex, beven, verwardheid en hallucinaties. Dit kan gevolgd worden door bewustzijnsvermindering, ademhalingsdepressie, convulsies, hypotensie of hartritmestoornissen. Dit kan leiden tot diepe coma en ademhalings- en hartstilstand (SKP, 2015b).

5.5.8 Acute intoxicatie met anti-epilepticum pregabaline

Tekenen van overdosering zijn somnolentie, verwardheid, agitatie en rusteloosheid. Epileptische aanvallen en coma zijn ook gemeld (SKP, 2015d).

[12] QT-interval: fase in een electrocardiogram. Het interval is een merker voor de repolarisatietijd van de ventrikels. Torsades de pointes zijn mogelijk fataal verlopende ventrikeltachycardieën, meestal geassocieerd aan een lange QT-tijd op ECG.

5.5.9 Samenvatting

- Milde overdosering met benzodiazepines of Z-drugs geeft slaperigheid, concentratiestoornissen en onvaste gang. Bij ernstige overdosering krijgt men coördinatiestoornissen, spraakstoornissen, evenwichtsstoornissen, geheugenstoornissen, ademhalingsdepressie en coma. In combinatie met alcohol of andere middelen met een onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel kan dit lethaal zijn.
- Intoxicaties met melatonine of valeriaan verlopen meestal mild.
- Milde overdosering van antidepressiva trazodon, amitriptyline en SSRI's geeft slaperigheid, duizeligheid, tachycardie, misselijkheid en braken. Bij ernstige overdosering kunnen hartritmestoornissen, convulsies, ademhalingsdepressie en coma optreden. Overdoseringen kunnen fataal zijn, het risico hierop is groter in combinatie met alcohol of andere middelen met een onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel.
- Overdosering met mirtazapine geeft slaperigheid, desoriëntatie en tachycardie. Ernstige overdoseringen of combinatie met andere middelen met een onderdrukkend effect op het centraal zenuwstelsel kunnen fataal zijn.
- Overdosering met anti-psychotica geeft symptomen van parkinsonisme (abnormale stijfheid, tremoren, verdwijnen van gelaatsuitdrukkingen, evenwichtsproblemen) en abnormale houdingen van romp, hals en ledematen. Ernstige overdosering met quetiapine geeft een vergroot risico op hartritmestoornissen, convulsies, ademhalingsdepressie, rhabdomyolyse en overlijden.
- Overdosering met antihistaminica geeft misselijkheid, braken, tachycardie, koorts, slaperigheid, beven, verwardheid en hallucinaties. In ernstige gevallen kunnen ademhalingsdepressie, convulsies en hartritmestoornissen optreden. Dit kan tot coma en dood leiden.
- Overdosering met pregabaline leidt tot slaperigheid, verwardheid en rusteloosheid. Convulsies en coma zijn ook gemeld.

5.6 Gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen bij specifieke doelgroepen

5.6.1 Jongeren

Slaap- en kalmeringsmiddelen worden omwille van onvoldoende gegevens betreffende werkzaamheid en veiligheid ontraden om te gebruiken bij kinderen en adolescenten. Jongeren hebben een verhoogde kans op ongewenste effecten bij gebruik van deze middelen. Er is bezorgdheid betreffende hun effect op groei, seksuele, cognitieve en emotionele ontwikkeling. Bij sommige antidepressiva is er een toegenomen kans op suicidaal gedrag en vijandigheid. Het risico op paradoxale reacties[13] bij gebruik van benzodiazepines en Z-drugs is verhoogd bij jongeren.

	Niet<12j	Niet<18j	Paradoxale reacties mogelijk[13]	Onvoldoende gegevens over werkzaamheid en veiligheid	Toegenomen kans op suicidaal gedrag en vijandigheid	Onvoldoende gegevens over effect op groei, seksuele, cognitieve en emotionele ontwikkeling
Benzodiazepines		x	x	x		x
Z-drugs		x	x	x		x
Valeriaan	x			x		
Melatonine		x		x		
Trazodon		x		x		
Mirtazapine		x		x	x	x
Doxepine		x		x	x	x
SSRI's		x		x	x	x
Amitryptiline		x		x		x
Quetiapine		x		x		x
Sulpiride				x		
Hydroxyzine				x		
Difenhydramine		x		x		
Pregabaline		x		x		

Bron: Farmacotherapeutisch Kompas (Zorginstituut Nederland, 2016)

(Skurtveit, Rosvold, & Furu, 2005)

[13] Paradoxale reacties: rusteloosheid, agressie, wanen, woede-uitbarsting, abnormaal gedrag en psychose, slaapstoornissen

5.6.1.1 *Samenvatting*

- Slaap- en kalmeringsmiddelen mogen niet aan kinderen toegediend worden.
- Dit is vaak omwille van onvoldoende gegevens betreffende werkzaamheid en veiligheid.
- Soms ook omwille van het risico op suïcidaliteit en paradoxale reacties.

5.6.2 Ouderen

Ouderen zijn dé belangrijkste gebruikers van slaap- en kalmeringsmiddelen: 40% van de vrouwen en 26% van de mannen van 75 jaar en ouder in België gebruiken slaap- en kalmeringsmiddelen (Gisle & Demarest, 2013). Ongeveer de helft van de ouderen neemt één of meer geneesmiddelen dan medisch noodzakelijk. Ouderen in zorginstellingen gebruiken vaker psychofarmaca, en vaker twee of meer psychofarmaca, dan ouderen die nog thuis verblijven (Kralik;, 2016). Er is een gebrek aan studies bij ouderen betreffende de effecten van slaap- en kalmeringsmiddelen. Ouderen zijn extra vatbaar voor de ongewenste effecten van geneesmiddelen, omdat ze de middelen langzamer uitscheiden, gevoeliger zijn voor de onderdrukkende effecten op het centraal zenuwstelsel en vaak gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken (met een verhoogd risico op interacties). Ouderen vertonen sneller paradoxale reacties: zelfs lage dosissen kunnen aanleiding geven tot rusteloosheid, prikkelbaarheid, agressie, woede-uitbarstingen, nachtmerries, hallucinaties en psychosen (BCFI, 2015; Damen-van Beek, 2015). Het risico op vallen en cognitieve stoornissen is duidelijk verhoogd bij ouderen (Barker MJ, 2004; Santé). De combinatie met alcoholgebruik kan ook bij ouderen zorgen voor toegenomen ongewenste effecten zoals cognitieve stoornissen, delirium, evenwichtsstoornissen met verhoogd risico op vallen en breuken, verkeersongelukken. Het afbouwen van slaap- en kalmeringsmiddelen bij ouderen kan een belangrijke positieve invloed hebben op hun levenskwaliteit (valrisico, evenwicht, cognitie, slaapstructuur, stressvermindering) (Bourgeois, Elseviers, Van Bortel, Petrovic, & Vander Stichele, 2014; Kralik;, 2016). Dit kan een belangrijke motivator voor afbouw betekenen.

In een studie bij ouderen bleekt dat 43% van de ondervraagde benzodiazepinegebruikers zichzelf als verslaafd beschouwt. Een groot aantal gebruikers is zich dus bewust van het feit dat zij slaap- en kalmeringsmiddelen gebruiken buiten de strikte indicaties van gebruik. Bij hen zou een afbouwprogramma een grote kans op succes kunnen hebben (Voyer et al., 2011). Medicatiereview uitgevoerd door een team van apotheker, huisarts en de verpleegkundige en het betrekken van een geriater kan onnodige geneesmiddelen bij ouderen verminderen. Een gebrekkig aanbod aan psychotherapie en cognitieve gedragstherapie kan een beperkende factor zijn (Kralik;, 2016).

5.6.3 Zwangere vrouwen

Benzodiazepines, Z-drugs, melatonine, valeriaan en antihistaminica zijn tegenaangewezen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

Gebruik van antidepressiva en antipsychotica dient vermeden te worden tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding.

Er zijn congenitale afwijkingen beschreven bij gebruik van bepaalde benzodiazepines tijdens het eerste trimester van de zwangerschap (vooral bij diazepam). Het betreft hazenlip en gespleten gehemelte, groeivertraging en afwijkingen van het centraal zenuwstelsel.
Bij vrouwen die benzodiazepines nemen tijdens de zwangerschap kan de pasgeborene ontwenningsverschijnselen vertonen zoals ademhalingsdepressie, zuigproblemen en spierzwakte (BCFI, 2009).

5.6.4 Vrouwen

Dubbel zoveel vrouwen als mannen gebruiken psychofarmaca (11.5% tegenover 6.4% in een Belgische studie) (Buffel et al., 2014). Er zijn hiervoor een aantal hypotheses. Men veronderstelt dat vrouwen hun psychische problemen eerder internaliseren en makkelijker gevoelens van angst en depressie uiten. Zij kloppen makkelijker aan bij zorgverleners en stellen zich makkelijker emotioneel en afhankelijk op. Vrouwen ontvangen, onafhankelijk van de behoefte, ook vaker een voorschrift voor antidepressiva of kalmeringsmiddelen. Huisartsen neigen bij dezelfde symptomen (hoofdpijn, vermoeidheid) vaker angstproblemen, stress en slapeloosheid te diagnosticeren bij vrouwen dan bij mannen. Mannen staan weigerachtig tegenover autoriteitsrelaties en tonen zich emotioneel stabieler. Mannen hebben het hierdoor moeilijker om met hun problemen naar buiten te komen en zijn eerder geremd om professionele hulp te zoeken. Zij gebruiken vaker alcohol als coping-mechanisme om met stress en angst om te kunnen gaan (Buffel et al., 2014).

5.7 Sociale gevolgen van het gebruik van slaap- en kalmeringsmiddelen

Er zijn massa's wetenschappelijke artikels die de effecten van de benzodiazepines onderzoeken. In tegenstelling hiermee is er bijna geen onderzoek betreffende de invloed van chronisch gebruik op het sociaal-emotioneel functioneren en op de levenskwaliteit van de gebruiker. In een auto-ethnografische publicatie[14] beschrijft de auteur haar ervaringen tijdens de verslaving aan en de ontwenning van benzodiazepines. Ze beschrijft interesseverlies, problemen om emoties te uiten, problemen met plannen en keuzes maken, geen plezier, verdoofd gevoel. Dit gaf problemen in de sociale contacten, familiale problemen en problemen met het zelfvertrouwen. Tijdens en na de ontwenning was er het gevoel te ontwaken, kwam plezier, plannen maken en gevoel voor humor terug. (Fixsen, 2016)

Wanneer er sprake is van geneesmiddelenmisbruik heeft dit nadelige gevolgen op wettelijk (problemen met justitie), economisch en sociaal vlak. Gebruikers zijn dan vaak niet in staat hun professionele, huishoudelijke of sociale taken op te nemen. (Chevalier et al., 2011)

Het is gekend dat psychofarmaca frequenter gebruikt worden door sociaal kwetsbare groepen (vrouwen, alleenstaanden, gescheiden, lager opgeleiden, ouderen) dan door minder kwetsbare groepen (hoger opgeleiden, gehuwden). Deze groepen ondervinden een hoge mate van stress, omwille van moeilijke levensomstandigheden waarin ze zich staande moeten houden. Doordat men met in oorzaak sociale problematiek bij de medische hulpverlening aanklopt, riskeert men dat er gefocust wordt op de symptomen van stress. Deze worden dan gezien als een persoonlijke tekortkoming (in mogelijkheid tot zelfzorg of mogelijkheid om met problemen om te gaan). Deze stress ontstaat echter vaak ten gevolge van zeer moeilijke sociale problemen van eenzaamheid, frustratie en tegenslag. Door sociale problemen ten gevolge van familiale, werk- en andere sociale omstandigheden te medicaliseren en hiervoor psychofarmaca voor te schrijven, riskeert men mensen ervan te weerhouden om hun problemen structureel op te lossen. De gebruikers worden afhankelijk van een medische oplossing. De kern van het sociale probleem wordt daarbij niet aangepakt. Het is ook mogelijk dat medicatie hen ervan weerhoudt om de problemen structureel aan te pakken. Hierdoor riskeren de symptomen telkens te recidiveren (Buffel et al., 2013, 2014; Koumjian, 1981).

5.8 Verkeer: rijvaardigheid en verkeersongevallen

Benzodiazepines, Z-drugs, sederende antidepressiva en sederende antihistaminica behoren tot de geneesmiddelen in categorie III: ze hebben een ernstige of potentieel gevaarlijke invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van > 0.8 ‰. Het wordt nadrukkelijk ontraden om te rijden (IVM, 2016).

---

[14] Bijzondere vorm van kritisch vertellend onderzoek met analyse van een bepaald fenomeen. Hier betreft het een persoonlijk en sociocultureel onderzoek dat de link legt tussen eigen ervaringen met gebruik van benzodiazepines en ontwenning ervan met concepten uit sociologische, medische en zelfhulpliteratuur.

Sederende antipsychotica (quetiapine, sulpiride, flupentixol) en pregabaline behoren tot de geneesmiddelen in categorie II: ze hebben een licht tot matig negatieve invloed op de rijvaardigheid. Dit is vergelijkbaar met een bloedalcoholconcentratie van 0.5-0.8 ‰. Het wordt vaak ontraden om te rijden in de eerste dagen van de behandeling, of soms ontraden om te rijden in de eerste uren na inname (IVM, 2016).

Valeriaan en melatonine hebben weinig negatieve invloed op de rijvaardigheid en behoren tot categorie I. In de eerste dagen kunnen bijwerkingen met een negatieve invloed op de rijvaardigheid optreden. Er wordt geadviseerd om geen voertuig te besturen zolang deze bijwerkingen optreden (Gomez-Talegon, Fierro, & Del Rio, 2011; IVM, 2016).

Een persoon die verslaafd is aan slaap- en kalmeringsmiddelen of deze middelen overmatig gebruikt is niet geschikt voor verkeersdeelname (VAD, 2016).

Binnen de 8 uur na inname van een standaarddosis kortwerkende benzodiazepines of Z-drugs wordt verkeersdeelname afgeraden (NHG-www.rijveiligmetmedicijnen.nl) (Damen - Van Beek et al., 2014). Bij aanvang van de behandeling of sporadisch gebruik is het risico het hoogst.

Uit onderzoek blijkt dat het risico op verkeersongevallen door gebruik van benzodiazepines en Z-drugs gemiddeld met 60% tot 80% toeneemt. De toename van het risico is het grootst bij jongeren. Zowel lang- als kortwerkende middelen verhogen het risico, al is het bewijs voor langwerkende middelen overtuigender. De duur van het gebruik leek geen invloed te hebben op de verhoging van het risico. De resultaten laten zien dat met hogere doseringen het risico meer toeneemt. Het risico op verkeersongevallen wordt gemiddeld 7,7 keer hoger door inname van alcohol in combinatie met benzodiazepines. (Damen-van Beek, 2015; Maxwell, Dubois, Weaver, & Bedard, 2010)

5.9 Werk

Slaap- en kalmeringsmiddelen kunnen de reactietijd vertragen en alertheid verminderen. Er wordt gewaarschuwd voor gevaar bij gebruik van machines en werken op grote hoogte.

Dit risico is het hoogst bij de start van de therapie en bij occasioneel gebruik (Gomez-Talegon et al., 2011). Er wordt in cohortonderzoek een verhoogd gebruik van psychofarmaca (slaap- en kalmeringsmiddelen en antidepressiva) vastgesteld, geassocieerd met jobs met een zware mentale belasting, jobontevredenheid, weinig sociale steun en daar waar emoties geen plaats krijgen. Jobonzekerheid en overuren gingen bij mannen gepaard met een hoger psychofarmacagebruik, evenals nachtwerk bij vrouwen (Laaksonen, Lallukka, Lahelma, & Partonen, 2012; Lassalle, Chastang, & Niedhammer, 2015).

6 Afbouw en stop van slaap- en kalmeringsmiddelen

6.1 Stoppen/ontwenning

6.1.1 Benzodiazepines

Bij abrupt stoppen van benzodiazepines is er een risico op acute ontwenningsverschijnselen. Deze ontwenningsverschijnselen zijn dezelfde als bij ontwenning van alcohol (alcohol is te vergelijken met een zeer kortwerkende angstremmer). Het risico op ontwenningsverschijnselen is groter wanneer de dosis van de kalmeringsmiddelen hoger is, bij langdurig gebruik, bij oudere gebruikers en bij personen met multipele medische of psychiatrische problemen.

Bij een plotse onttrekking van hoge dosissen benzodiazepines kunnen er ernstige symptomen en tekenen van ontwenning optreden: slapeloosheid, beven, angst, onrust, verhoogde hartslag, verhoogde bloeddruk, temperatuurstijging, zweten, hallucinaties, epilepsie. Bij ernstige ontwenning kunnen overmatig zweten, misselijkheid en braken (kan leiden tot longontsteking door verslikken), delirium met hallucinaties, hartritmestoornissen, hartinfarct en herseninfarct optreden (Weaver, 2015).

Cognitief-gedragstherapeutische technieken (CGT) kunnen de slaagkans bij het afbouwen verhogen (BCFI, 2015). Bij ernstige slaapstoornissen wordt aangeraden om CGT te starten alvorens aan de afbouw te beginnen. Een depressie of medische problemen worden best ook aangepakt alvorens de afbouw te starten (Prodigy, 2015a).

Voor geen enkel middel (antidepressiva, melatonine, anti-epileptica) is er overtuigend bewijs dat het nuttig is als hulpmedicatie bij de afbouw van benzodiazepines. Soms wordt hulpmedicatie gebruikt in gespecialiseerde settings bij gebruikers die al meerdere mislukte stoppogingen achter de rug hebben. Als er in deze gevallen al succes was tijdens de afbouw, kon dit niet op langere termijn behouden blijven (BCFI, 2015).

Het afbouwen van benzodiazepines bij ouderen toont in onderzoeken een verbetering van het functioneren (lichamelijk en psychisch) (BCFI, 2015).

Na de acute ontwenning omwille van middelenmisbruik kan men gedurende maanden last hebben van angst en slapeloosheid. Deze verschijnselen kunnen aanleiding geven tot een herval van gebruik of misbruik van kalmeringsmiddelen. Een voorzichtige afbouw (over 2-3 maanden) zou dit kunnen voorkomen (Weaver, 2015).

Gebruik van andere geneesmiddelen bij de ontwenning van benzodiazepines wordt momenteel niet aanbevolen. Voor flumazenil, natrium valproaat en melatonine is een statistisch significant effect aangetoond in enkele kleine studies (Prodigy, 2015a). Flumazenil wordt al gebruikt in Italië en Australië. Het effect (toediening flumazenil gedurende 4-7 dagen per subcutaan infuus) bij de ontwenning van benzodiazepines wordt momenteel verder onderzocht in Nederland (Hood, Norman, Hince, Melichar, & Hulse, 2014; NISPA, 2016).

6.1.2 Z-drugs

Ontwenningsverschijnselen die optreden na het stopzetten van een hoge dosis zijn angst, hartkloppingen, beven, zweten en opnieuw slapeloosheid (BCFI, 2015).

We vonden geen onderzoek naar strategieën voor het afbouwen van Z-drugs. In de praktijk worden dezelfde principes voor afbouw gehanteerd als bij de benzodiazepines.

6.1.3 Antidepressiva

Men adviseert om antidepressiva geleidelijk in één tot twee maanden af te bouwen. Bij plots stopzetten van antidepressiva is er een risico op ontwenningsverschijnselen) (NICE, 2011b).
Wanneer de dosis van antidepressiva niet progressief wordt afgebouwd, treden in 93% van de gevallen binnen de 7 dagen na het stoppen van de behandeling ontwenningsverschijnselen op (Chevalier et al., 2011). Ontwenningsverschijnselen kunnen lijken op symptomen van de angststoornis: angst, gespannenheid, duizeligheid, tintelingen en beven, ook prikkelbaarheid, slaapstoornissen, griepachtige verschijnselen en maag-darmklachten. Ook de angststoornis kan terugkomen. Een onderscheid tussen ontwenningsverschijnselen en een herval van de angststoornis kan gemaakt worden door het verschil in snelheid waarmee de klachten ontstonden na de afbouw van de medicatie: een kort interval (uren tot dagen) doet denken aan ontwenningsverschijnselen en een langer interval (weken tot maanden) doet denken aan een herval van de stoornis. ("NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen," 2014)

6.1.4 Quetiapine

Wanneer quetiapine gebruikt werd voor een slaapstoornis, kan dit stopgezet wordt zonder noodzaak aan afbouw (deprescribing.org, 2016). De doseringen gebruikt bij slaapstoornissen zijn veel lager dan doseringen gebruikt bij de indicatie “psychose”.

6.1.5 Pregabaline

Stoppen van pregabaline kan leiden tot onthoudingsverschijnselen. Het voorkomen hiervan is vermoedelijk gerelateerd aan de dosis en behandelingsduur. Symptomen zijn slapeloosheid, hoofdpijn, misselijkheid, angst, diarree, griepsyndroom, nervositeit, depressie, pijn, convulsies, zweten, duizeligheid en epileptische aanvallen. Een geleidelijke stopzetting wordt aangeraden. De SKP vermeldt dat het aanbevolen is dit over een periode van minstens 1 week te doen (SKP, 2015d). In de praktijk blijkt dat stoppen soms erg moeilijk is, en dat in sommige gevallen hospitalisatie vereist is (Rédaction Prescrire, 2012a).

6.1.6 Antihistaminica

Na langdurig gebruik van sederende antihistaminica kan bij stoppen de slapeloosheid nog heviger terugkomen dan voordien (rebound-slapeloosheid) (BCFI, 2015).

6.2 Screening en interventies

6.2.1 Online zelftest

In Vlaanderen biedt de DrugLijn een gebruiksvriendelijke zelftest aan die riskant gebruik van benzodiazepines nagaat. De test bestaat uit 12 vragen. Er volgt advies afhankelijk van de score: https://www.druglijn.be/test-jezelf/test/zelftest-slaap--en-kalmeringsmiddelen/ **(jellinek).**

6.2.2 Onlinehulp

Onlineondersteuning is een laagdrempelige bron van informatie en psychologische ondersteuning. Men doorloopt een online programma en krijgt online begeleiding van een ervaren hulpverlener. Er zijn fora waar gebruikers en ex-gebruikers ervaringen kunnen delen en elkaar kunnen ondersteunen bij de afbouw. Dit kan helpen bij het doorbreken van het isolement (Fixsen, 2016). De effectiviteit van internetbehandeling bij het afbouwen van chronisch benzodiazepinegebruik is nog niet in onderzoek aangetoond (Damen-van Beek, 2015). Via Tactus Verslavingszorg wordt deze behandeling in Nederland aangeboden (www.benzodebaas.nl).

6.2.3 Minimale interventiestrategie

Personen die maximaal één standaarddosis van een slaap- of kalmeringsmiddel per dag gebruiken, kunnen via de minimale interventiestrategie geholpen worden om het gebruik te stoppen. Bij deze aanpak krijgt de gebruiker informatie in een brief (stopbrief) om te stoppen met het gebruik van slaapmiddelen (Damen-van Beek, 2015). De brief bevat informatie betreffende de risico’s van

gebruik en het advies om het middel geleidelijk te verminderen en uiteindelijk helemaal te stoppen. Men raadt aan om deze brief op maat van de individuele patiënt op te stellen (BCFI, 2015). Na drie maanden worden de gebruikers uitgenodigd en evalueert men het resultaat. Op deze manier lukt het één derde tot de helft van deze patiënten om op eigen kracht met de middelen te stoppen (Damen-van Beek, 2015). Deze interventie (die geen tijdsinvestering van de arts vraagt) is een van de meest effectieve strategieën om benzodiazepines af te bouwen, en is als eerste stap effectiever dan motivationele gespreksvoering. Huisartsen denken vaak onterecht dat afbouwen van benzodiazepines tijdrovend is en weinig kans op slagen heeft (Matej Markota, 2016).

6.2.4 Online hulp bij diagnose en interventie tijdens de consultatie

Een online vragenlijst (https://www.me-assist.com/) betreffende middelen (tabak, alcohol, illegale drugs, slaap-en kalmeringsmiddelen, opiaten) is te gebruiken door artsen en welzijnswerkers om risico van gebruik in te schatten. Nadien kan een interventie in stappen met begeleidend advies doorlopen worden. Deze interventie is afgestemd op de risicoscore die gevonden werd tijdens het doorlopen van de vragenlijst. Deze stappen zijn: bespreking van de score, feedback op maat, advies, verantwoordelijkheid bij de patiënt laten, zijn bezorgdheid nagaan, voor-en nadelen van gebruik afwegen, samenvatten en reflecteren, informatie meegeven, eventuele doorverwijzingsmogelijkheden bespreken, patiënt uitnodigen om terug te keren als hij dat wenst, de patiënt er zelf op aanspreken als hij om een andere reden consulteert.

Andere evidence-based screening tools (Abuse, 2015) zijn CRAFFT (te gebruiken door een getrainde hulpverlener om een adolescent te screenen op alcohol en middelengebruik), de CAGE-AID (vragenlijst met focus op alcohol en andere middelen in plaats van op alcohol alleen (CAGE)), de DAST-10 en de DAST-20 (evaluatie van middelengebruik in de laatste 12 maanden bij volwassenen en adolescenten, alcohol en tabak niet inbegrepen) (Skinner;, 1982).

6.2.5 Gereguleerde dosisreductiemethode

Bij personen die meer dan één standaarddosis van een slaap- of kalmeringsmiddel per dag gebruiken, of bij falen van de minimale interventiestrategie (in afwezigheid van ernstige benzodiazepineverslaving of simultaan bestaan van andere verslavingsproblematiek) wordt deze methode aangeraden.

Bij de gereguleerde dosisreductiemethode bouwt men het slaapmiddel langzaam af. Initiële dosisreductie met 25 % van de oorspronkelijke dosis. Eens men op een dosis equivalent aan 10mg diazepam zit, wordt een voorzichtigere afbouw aangeraden: 2 weken 2dd 5 mg, 2 weken 1dd 5 mg, dan nog 2 weken 1dd 2 mg en stop (Brett & Murnion, 2015). Wekelijks wordt het welbevinden en eventuele ontwenningsverschijnselen (onrustig gevoel, spanning, slecht slapen) bevraagd, dit stuurt de verdere afbouw. Men kan de afbouw doen met het gebruikte slaapmiddel (Let op: bij kortwerkende middelen is de kans op ontwenningsverschijnselen bij afbouw groter) of eerst naar een evenwaardige dosis van een langwerkend slaapmiddel (diazepam) overschakelen. Voor afbouwschema's en overschakeling naar diazepam zie de "Ashton Manual" (link). Overschakeling naar diazepam wordt niet aanbevolen bij ouderen of bij leverfunctiestoornissen (Prodigy, 2015a). Theoretisch zou men met een langwerkend middel minder last van ontwenningsverschijnselen hebben, en diazepam is in lage sterkte beschikbaar. Doordat er een langwerkend middel wordt ingenomen, kan dit wel invloed hebben op de rijvaardigheid en het functioneren op het werk. Als dit een probleem kan zijn, zal men het gebruikte middel geleidelijk afbouwen.

Hiermee slaagt de helft van de patiënten erin om de slaapmiddelen te stoppen (Damen-van Beek, 2015).

6.2.6 Verwijzing naar gespecialiseerde centra

Als de gereguleerde dosisreductiemethode niet effectief is, als men te maken heeft met een ernstige benzodiazepineverslaving (gebruik van veel hogere dan de gebruikelijke doseringen, snelle toename van gebruik, receptvervalsing, manipulatie voor meer recepten) en bij het tegelijkertijd bestaan van

andere verslavingsproblematiek (middelen, alcohol of gokken), kiest men best voor een behandeling in een gespecialiseerd centrum (Damen-van Beek, 2015).

6.2.7 Samenvatting

- Eén derde tot de helft van de patiënten die maximaal één standaarddosis van een slaap- en kalmeringsmiddel per dag gebruiken, slagen erin om te stoppen met de minimale interventiestrategie (stopbrief toesturen en opvolging na 3 maanden).
- Hulpverleners kunnen via het me-assist programma online ondersteund worden bij het exploreren van het geneesmiddelengebruik en de uitvoering van een eventuele interventie.
- Bij personen die meer dan één standaarddosis van een slaap- of kalmeringsmiddel per dag gebruiken of bij falen van de minimale interventiestrategie wordt afbouw via de gereguleerde dosisreductiemethode aangeraden.
- In geval van ernstige benzodiazepineverslaving of simultaan bestaan van andere verslavingsproblematiek kiest men best voor behandeling in een gespecialiseerd centrum.

7 Lijst met stofnamen en merknamen van de slaap- en kalmeringsmiddelen

http://192.168.123.9/REMOTEdb/vad/

(UMCU), U. M. C. U. (2016). Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum. *https://www.vergiftigingen.info/stofmonografie_inzien.htm?execution=e3s1*.

Abuse, N. I. o. D. (2015). Chart of Evidence-Based Screening Tools for Adults and Adolescents. *National Institute on Drug Abuse*. Retrieved from https://www.drugabuse.gov/nidamed-medical-health-professionals/tool-resources-your-practice/screening-assessment-drug-testing-resources/chart-evidence-based-screening-tools-adults

Anonymous. (2014). De behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. *Geneesmiddelenbulletin, 8*, 83-90.

ANSM. (2017). Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée.

Ashton, C. H. (2007). THE ASHTON MANUAL- Waarom en hoe te stoppen met benzodiazepinen, een handleiding.

Barker MJ, G. K., Jackson M, et al. (2004). Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs, 18*, 37-48.

BCFI. (2008-2015). Aanpak van angststoornissen. *Transparantiefiche*.

BCFI. (2009). Aanpak van slapeloosheid. *Folia Pharmacotherapeutica, 36*, 37-41.

BCFI. (2015). Aanpak van slapeloosheid. *Transparantiefiche*.

BCFI. (2016a). Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2016. *Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium*.

BCFI. (2016b). Geneesmiddelen bij alcoholmisbruik en alcoholafhankelijkheid - Deel 1: de alcoholontwenning. *Folia Pharmacotherapeutica, 43*, 19-22.

Berg, C., Skurtveit, S., Sakshaug, S., Hjellvik, V., & Handal, M. (2015). Use of Benzodiazepines in Combination with Other Addictive Drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 24*, 84-85. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000369980200146

Bourgeois, J., Elseviers, M. M., Van Bortel, L., Petrovic, M., & Vander Stichele, R. H. (2014). Feasibility of discontinuing chronic benzodiazepine use in nursing home residents: a pilot study. *Eur J Clin Pharmacol, 70* (10), 1251-1260. doi:10.1007/s00228-014-1725-7

Brasure, M., Fuchs, E., MacDonald, R., Nelson, V. A., Koffel, E., Olson, C. M., . . . Kane, R. L. (2016). Psychological and Behavioral Interventions for Managing Insomnia Disorder: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med, 165* (2), 113-124. doi:10.7326/M15-1782

Brett, J., & Murnion, B. (2015). Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Austr Prescr, 38*, 152-155.

Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of therapeutics eleventh edition.

Buffel, V., Colman, E., & Bracke, P. (2013). Formeel zorg- en medicatiegebruik vanwege psychische problemen: zo verschillend bij alleenstaande ouders? *SVR-studie: gezinstransities in Vlaanderen*, 195-222.

Buffel, V., Colman, E., & Bracke, P. (2014). Het professioneel zorg- en psychofarmacagebruik van gescheiden vrouwen en mannen: wat is de rol van informele steun? *http://www.relatiesennieuwegezinnen.be, 4* (2).

Cebam. (2014). Slaapmedicatie (benzodiazepines): afhankelijkheid en ontwenning *https://www.gezondheidenwetenschap.be*.

Cheung, J. M. Y., Bartlett, D. J., Armour, C. L., Ellis, J. G., & Saini, B. (2016). People with insomnia: experiences with sedative hypnotics and risk perception. *Health Expectations, 19* (4), 935-947. doi:10.1111/hex.12388

Chevalier, P. (2012). Handeltje in slapeloosheid. *MINERVA, 11* (6), 66.

Chevalier, P., Debauche, M., & Dereau, P. (2011). Geneesmiddelenverslaving. *www.domusmedica.be*.

Damen-van Beek, Z. (2015). NHG-Standaard 'Slaapproblemen en slaapmiddelen'. *Geneesmiddelenbulletin, 49* (3), 36-37.

Damen - Van Beek, Z., Stirbu-Wagner, I., Bouma, M., & Korevaar, J. (2014). Slapeloosheid. *Huisarts en Wetenschap*, 362.

De Clercq T, R. R., Habraken H, et al. (2005). Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. *Huisarts Nu, 34* (346-71), .

deprescribing.org. (2016). Antipsychotic (AP) Deprescribing Algorithm. *http://www.open-pharmacy-research.ca/wordpress/wp-content/uploads/antipsychotic-deprescribing-algorithm.pdf*.

Dijk, D. J. (2010). Slow-wave sleep deficiency and enhancement: implications for insomnia and its management. *World J Biol Psychiatry, 11 Suppl 1*, 22-28. doi:10.3109/15622971003637645
Fixsen, A. M. (2016). "I'm Not Waving, I'm Drowning": An Autoethnographical Exploration of Biographical Disruption and Reconstruction During Recovery From Prescribed Benzodiazepine Use. *Qualitative Health Research, 26* (4), 466-481. doi:10.1177/1049732315576496
Geeraerts, G. H., L.; Laudens, F.; Schrooten, J;. (2013). Cocaïne Dossier. *VAD*, 1-84.
Gisle, L., & Demarest, S. (2013). Gezondheidsenquête 2013. Rapport 2: Gezondheidsgedrag en leefstijl (Samenvatting van de onderzoeksresultaten). *Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid*.
Gomez-Talegon, T., Fierro, I., & Del Rio, C. (2011). Classification of medicinal drugs and driving: Co-ordination and synthesis report DRUID. *www.ibsr.be/storage/main/druid.pdf*.
Guidance, N. (2014). Anxiety disorders. *NICE*.
Hassink-Franke, L., Terluin, B., Hekman, J., & al, e. (2012). NHG-Standaard Angst. *NHG*.
Hassink-Franke, L., Terluin, B., van Heest, F., Hekman, J., van Marwijk, H., & van Avendonk, M. (2012). NHG Standaard angst (tweede herziening). *Nederlands Huisartsengenootschap, M62*.
Hood, S. D., Norman, A., Hince, D. A., Melichar, J. K., & Hulse, G. K. (2014). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *Br J Clin Pharmacol, 77* (2), 285-294. doi:10.1111/bcp.12023
IVM. (2016). Rij veilig met medicijnen. *http://www.rijveiligmetmedicijnen.nl/*.
Jayaram, G., & Rao, P. (2005). Safety of trazodone as a sleep agent for inpatients. *Psychosomatics, 46* (4), 367-369. doi:10.1176/appi.psy.46.4.367
Koumjian, K. (1981). The use of Valium as a form of social control. *Soc Sci Med, 15E*, 245-249.
Kralik;, M. C. K. D.-C. A. P. E. K. (2016). Psychotropic medications in older adults: a review. *Psychiatria Danubina, 28*, 13-24.
Laaksonen, M., Lallukka, T., Lahelma, E., & Partonen, T. (2012). Working conditions and psychotropic medication: a prospective cohort study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 47* (4), 663-670. doi:10.1007/s00127-011-0372-x
Lassalle, M., Chastang, J. F., & Niedhammer, I. (2015). Working conditions and psychotropic drug use: Cross-sectional and prospective results from the French national SIP study. *J Psychiatr Res, 63*, 50-57. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.02.019
LG, O. (2008). Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. *Austr Prescr ;31:146-9*, .
Matej Markota, M. T. A. R., MD; John Michael Bostwick, MD; Maria I. Lapid, MD;. (2016). Benzodiazepine use in older adults: dangers, management and alternative therapies. *Mayo Clin Proc, 91* (11), 1632-1639.
Maxwell, H. G., Dubois, S., Weaver, B., & Bedard, M. (2010). The Additive Effects of Alcohol and Benzodiazepines on Driving. *Canadian Journal of Public Health-Revue Canadienne De Sante Publique, 101* (5), 353-357. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000285077700001
Mendelson, W. B. (2005). A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry, 66*, 469-476.
Möbius, D. (2011). Dossier : GHB. *VAD*. Retrieved from http://www.vad.be/assets/1979
NHG-standaard slaapproblemen en slaapmiddelen. (2014). *NHG*.
NICE. (2011a). Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. *NICE clinical guideline, cg 115*.
NICE. (2011b). Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults. *NICE clinical guideline, 113*, . Retrieved from http://publications.nice.org.uk/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-with-or-without-agoraphobia-in-adults-cg113/guidance
NICE. (2016). Hypnotics. *NICE Key therapeutic topic, ktt6*.
NISPA. (2016). Stoppen met benzodiazepinen met behulp van een infuus. *website www.benzodebaas.nl*. Retrieved from http://www.benzodebaas.nl/Feiten/Benzo-onderzoek.aspx
Peacey, J., Miller, H., Huthwaite, M. A., & Romans, S. E. (2012). Sleep Medication in Acute Psychiatric Illness Patient's Knowledge and Prescription Patterns in New Zealand. *Journal of Nervous and Mental Disease, 200* (1), 83-87. doi:10.1097/NMD.0b013e31823e6552
Philips, H., De Sutter, A., Buylaert, W., De Paepe, P., Calle, P., & Schrans, D. (2008). Gebruik van medicatie bij urgenties. *Huisarts Nu, 37*, 472-504. Retrieved from http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/medicatiebijurgenties.html
Prodigy. (2015a). Benzodiazepine and z-drug withdrawal. *Prodigy*.
Prodigy. (2015b). Insomnia. Retrieved from https://prodigy-knowledge.clarity.co.uk/Topics/View/-376451

Qaseem, A., Kansagara, D., Forciea, M. A., Cooke, M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of, P. (2016). Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M15-2175

Rédaction Prescrire. (2012a). Gabapentine, prégabaline : abus et dépendences. *La Revue Prescrire, 32* (340), 116-117.

Rédaction Prescrire. (2012b). Gabapentine, prégabaline : abus et dépendances. *La Revue Prescrire, 32*, 116-118.

Rédaction Prescrire. (2015a). Diphénhydramine, diménhydrate: usage détourné. *La Revue Prescrire, 35* (380), 426.

Rédaction Prescrire. (2015b). Quétiapine: mésusages et abus. *La Revue Prescrire, 35* (385), 829.

Santé, H. A. d. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. *Recommandations Octobre, 2007*, .

Skinner;, H. A. (1982). Drug use questionnaire (DATS - 20). *Department of Public Health Sciences, University of Toronto*.

SKP. (2013). Flupentixol (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015a). Doxepine (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015b). Hydroxyzine (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015c). Mirtazapine (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015d). Pregabaline (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015e). Quetiapine (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015f). Trazodon (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2015g). Zopiclon (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2016a). Amitriptyline (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2016b). Deanxit (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2016c). Sertraline (samenvatting van de kenmerken van het product).

SKP. (2016d). Sulpiride (samenvatting van de kenmerken van het product).

Skurtveit, S., Rosvold, E. O., & Furu, K. (2005). Use of psychotropic drugs in an urban adolescent population: the impact of health-related variables, lifestyle and sociodemographic factors - The Oslo Health Study 2000-2001. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 14* (4), 277-283. doi:10.1002/pds.1087

Thompson, W., Quay, T. A. W., Bjerre, L. M., & al, e. (2016). Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Medicine*, 13-17.

Tvete, I. F., Bjorner, T., & Skomedal, T. (2015). Risk factors for excessive benzodiazepine use in a working age population: a nationwide 5-year survey in Norway. *Scandinavian Journal of Primary Health Care, 33* (4), 252-259. doi:10.3109/02813432.2015.1117282

VAD. Voorschrijven van benzodiazepines aan illegaledruggebruikers. *Draaiboek*.

VAD. (2016). Wat zegt de wet over alcohol en drugs in het verkeer? *VAD*.

Vitiello, M. V. (2016). Cognitive-behavioural therapy for insomnia: effective, long-lasting and safe. [Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015, Jun 9. DOI: 10.7326/M14-2841]. *Evid Based Ment Health, 19* (1), e2. doi:10.1136/eb-2015-102181

Voyer, P., Preville, M., Martin, L. S., Roussel, M. E., Beland, S. G., & Berbiche, D. (2011). Factors Associated with Self-Rated Benzodiazepine Addiction among Community-Dwelling Seniors. *Journal of Addictions Nursing, 22* (1-2), 46-56. doi:10.3109/10884602.2010.545087

Weaver, M. F. (2015). Prescription Sedative Misuse and Abuse. *Yale J Biol Med, 88* (3), 247-256. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4553644/pdf/yjbm_88_3_247.pdf

Winkelman, J. W. (2015). Insomnia Disorder. *N Engl J Med, 373* (15), 1437-1444. doi:10.1056/NEJMcp1412740

Zorginstituut Nederland. (2016). Farmacotherapeutisch Kompas. Retrieved from https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/